

Akut Miyeloid Lösemide Kromozomal Anomaliler: Tek Merkezden 417 Olgunun Sitogenetik Sonuçları*

Chromosomal Anomalies in Acute Myeloid Leukemia: Cytogenetic Results of -417 Cases From a Single Center

Nüket Yürür-Kutlay¹, Timur Tuncalı¹, Halil Gürhan Karabulut¹, Faika Sadeghi², İbrahim Akalın², Burcu Sağlam², Hatice Ilgın Ruhi¹, Arzu Vicdan¹, Ajlan Tükün³

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,

² Çalışmanın yapıldığı dönemde anabilim dalında doktora ya da uzmanlık öğrencisi.

³ Emekli olan öğretim üyesi, çalışmanın yapıldığı dönemde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi

* The European Human Genetics Conference 2007'de "Cytogenetics in AML results of 589 patients" başlığı ile poster olarak sunulmuştur. Makale, yeni veriler ışığında güncellenerek hazırlanmıştır.

Amaç: Lösemi hastalarının tanısında ve izleminde sitogenetik belirteçlerin önemli rolü vardır. Lösemiler içinde akut miyelositer lösemi (AML) hastalarında, sitogenetik sonuçlar göreceli olarak daha karmaşıktır. AML hastalarında 150'den fazla, yapısal ve sayısal, tekrarlayan kromozomal değişiklik bildirilmiştir. Geniş hasta serilerinin sitogenetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi, AML gelişimi konusundaki genetik bilgilerin artmasını, prognostik ya da diagnostik yeni belirteçler bulunmasını sağlayacaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde arşivlenen, AML tanılı 417 hastanın periferik kan/kemik iliği örneklerinden standart protokole uygun olarak yapılan hücre kültürlerinden elde edilen sitogenetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu serinin incelenmesi sonucunda, AML için bilinen; t(15;17), t(16;16), t(8;21), del(11)q, monozomi 7 ve trizomi 8 gibi yapısal ve sayısal değişikliklerin yanı sıra yeni bir delesyon ve 13 farklı kromozomal yeniden düzenlenme ilk olarak gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda tanımlı sayısal ve yapısal değişikliklerin dağılımı ile yeni bulunan kromozomal düzenlenmelerin AML gelişimi üzerine olabilecek etkileri tartışılmıştır. Saptadığımız kırık noktaları çeşitli malignitelerde tanımlanan farklı yeni düzenlenmelerde daha önce raporlanmıştır. Ancak bu seride belirlenen değişikliklerde, farklı kombinasyonlar ve buna bağlı olarak önceden saptanmamış gen füzyonlarının olduğu görülmektedir. Belirlenen kırık noktalarından bazılarında hematopoetik veya lenfoid doku maligniteleri ile ilişkilendirilmiş ya da olası ilişkili tanımlı genler bulunurken, bazılarında henüz bir gen tanımlanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: *Acute Myeloid Leukemia, AML, Kromozomal Yeni Düzenlenmeler*

Aim: Cytogenetic markers have important roles in the diagnosis and follow up of leukemia patients. In AML patients cytogenetic results are relatively more complicated compared to other leukemias. Over 150 recurrent numerical and structural chromosomal changes have been reported in AML. Evaluation of cytogenetic analysis results of large patient series will help the genetic knowledge about AML formation to accumulate and also to define novel prognostic or diagnostic markers.

Material and Method: In this study, cytogenetic analysis results obtained in accordance with standard cell culture protocol of peripheral blood or bone marrow samples of 417 patients diagnosed with AML archived in the Ankara University Medicine Faculty, Center for Genetic Diseases and Diagnosis were evaluated retrospectively.

Results: After a detailed review of this series, a novel deletion and 13 different chromosomal rearrangements were shown for the first time along with known numerical and structural alterations for AML like t(15;17), t(16;16), t(8;21), del(11)(q), monosomy 7 and trisomy 8.

Conclusion: In this paper, distribution of defined numerical and structural rearrangements and possible association of novel cytogenetic alterations with AML development were discussed. The break points we detected have been previously reported in different rearrangements of various malignancies. However, the arrangements detected in our series are with different combinations and lead to novel gene fusions. There are genes known to be associated or potentially associated with hematopoietic or lymphoid tissue malignancies in some of the break points detected, yet there are no defined genes for some.

Key Words: *Acute Myeloid Leukemia, AML, Chromosomal Rearrangements*

Geliş Tarihi: 26.01.2017 • Kabul Tarihi: 09.02.2017

İletişim

Yrd.Doç.Dr.Nüket Yürür-Kutlay

E-posta:Nuket.Kutlay@medicine.ankara.edu.tr
Tel:0 312 595 80 55

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Morfoloji Binası, 06100 Sıhhiye Ankara

Geçtiğimiz dört dekad boyunca, kanserin genetik temelini açıklamak için yapılan birçok çalışma bulunmasına karşın, bu alandaki çalışmalar günümüzde de hala sürdürülmektedir. Bu çalışmaların temelini, tümör hücresine özgü, tekrarlayan yapısal kromozomal anomalilerin tanımlanması, bu değişikliklerde etkilenen genlerin belirlenmesi, bu genlerin kodladığı proteinlerin etkilerinin ya da bu değişikliklerin klinikle ilişkisinin açıklanması oluşturmaktadır. Akut miyeloid lösemide (AML) tanı ve izlem sürecinde sitogenetiğin rolü oldukça tanımlıdır. Belirli diagnostik ve prognostik belirteçler vardır (1, 2). Bununla birlikte, kronik miyelositer lösemiden (KML) farklı olarak, AML sitogenetik açıdan hala karmaşık yapısını sürdürmektedir. Veritabanlarında, 150'den fazla klonal sayısal ve yapısal kromozomal anomali yer bulmuştur (3, 4). Farklı klonal sitogenetik anomalilerle karşılaşılması, AML gelişim sürecini anlamaya hala katkı sağlayabilecek yeni genlerin ve ilgili yolların olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle geniş lösemi serilerinin incelenmesi yeni verileri toplamada yol gösterici olmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Serimizde, 1998-2006 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi veri tabanında kayıtları tutulan ve sitogenetik analizi yapılabilen AML tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların heparinize periferik kan/kemik iliği örneklerinde, "Chromosome kit M/P" ve "senkronizasyon kiti" kullanılarak, standart protokole uygun olarak hücre kültürü ve G-bantlama yapılmıştı (5). Klonalite gösteren yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler, "International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)"e uygun olarak raporlanmıştır.

Bulgular

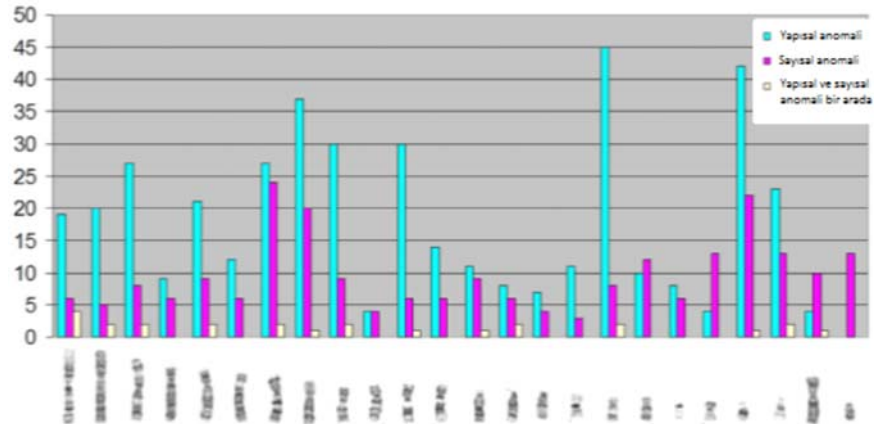
Polikliniğimize, 1998-2006 tarihleri arasında AML tanısı ile gönderilen 589 hasta materyalinden 417'sinde sitogenetik

analiz yapılabildiği. Kalan 172 hastanın metafaz kalitesi yeterli olmadığı için ayrıntılı sitogenetik değerlendirme yapılamamıştı. Bu nedenle değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirilen hasta örneklerinde 243 anormal klon (%58,27) belirlenip raporlandırılmıştı.

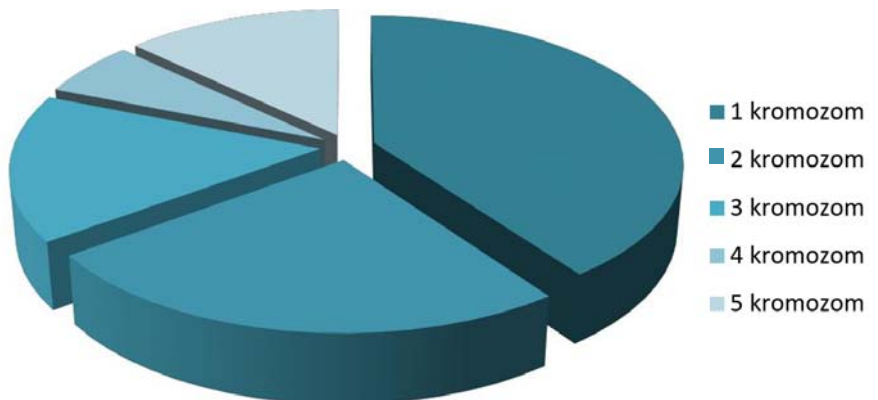
Sayısal ve yapısal ve klonal değişiklikler değerlendirildiğinde, en fazla 21, 17, 8 ve 7 numaralı kromozomların etkilendiği belirlendi (Şekil 1). Anormal sitogenetik sonuçlar, etkilenen kromozom sayısına göre incelendiğinde; tek kromozomdaki değişikliklerin en fazla (%40) olduğu belirlendi (Şekil 2).

Literatür ile uyumlu olarak, en sık tekrarlayan tanımlı yapısal değişikliğin t(8;21), sayısal değişikliğin ise monozomi 7 olduğu görüldü (Şekil 3). Bunların dışında AML'de bilinen; t(15;17), t(16;16), del(11)(q23), trizomi 8 gibi yapısal ve sayısal değişiklikler de bulundu (1, 2, 3, 4).

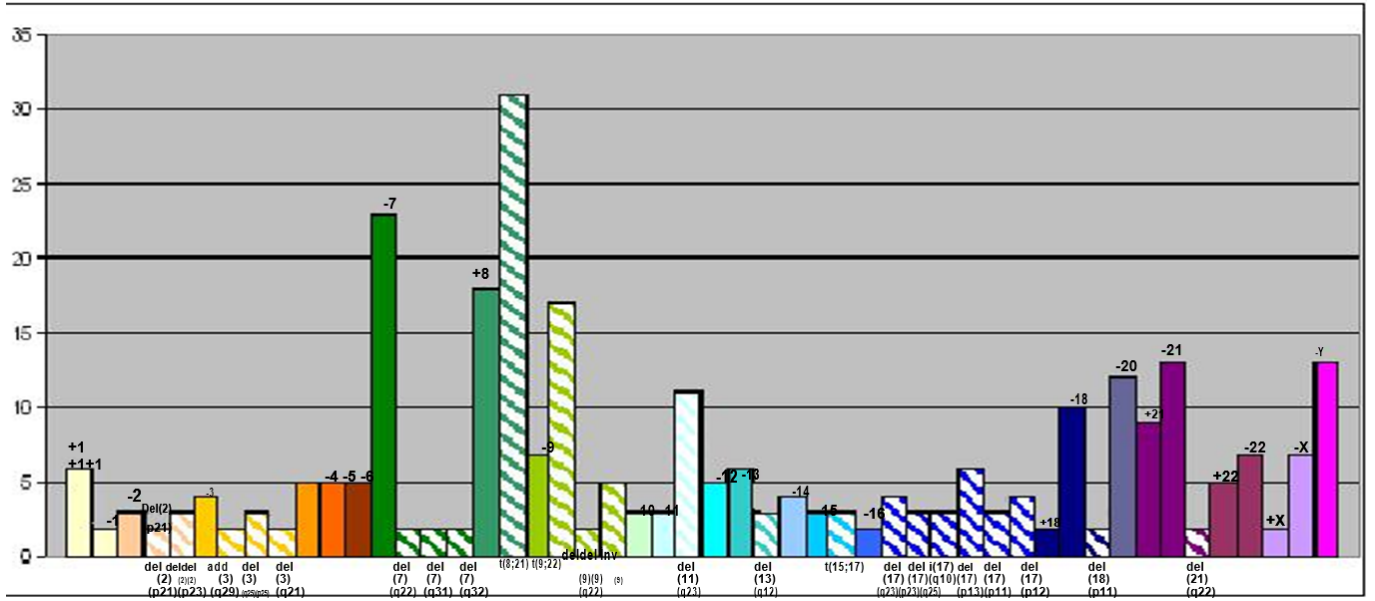
Toplam 14 kromozomal yeni düzenlenme ilk olarak serimizde tanımlanmıştı (Tablo-1). Dört tanesi karmaşık, toplam 13 translokasyon ve bir delesyon belirlenmişti. Karmaşık değişikliklerden ikisi dört kırıklı yeni düzenlenme olup; t(8;19;22;21)(q22;q13;q13;q22) (Şekil 4) ve t(3;5;21;8)(p21;p13;q22;q22) (Şekil 5) biçiminde raporlandırılmıştı. Kalan iki karmaşık değişiklik üç kırıklı kromozomal yeni düzenlemelerdi; t(2;19;10)(q21;p13;p11) (Şekil 6) ve t(15;17;21)(q24;q23;q21). Dokuz basit translokasyon (t(1;11)(q32.1;q13.1), t(2;5)(q24.2;p13.3), t(3;5)(q21;q33), t(3;18)(p13;q23) (Şekil 7), t(3;18)(q21;q23), t(8;19)(q22;q13), t(9;17)(p11;p13), t(16;17)(p13;q21), t(8;18)(p23;q21.1)) ve bir delesyon (del(2)(q37)) da ilk olarak serimizde belirlendi (3, 4).



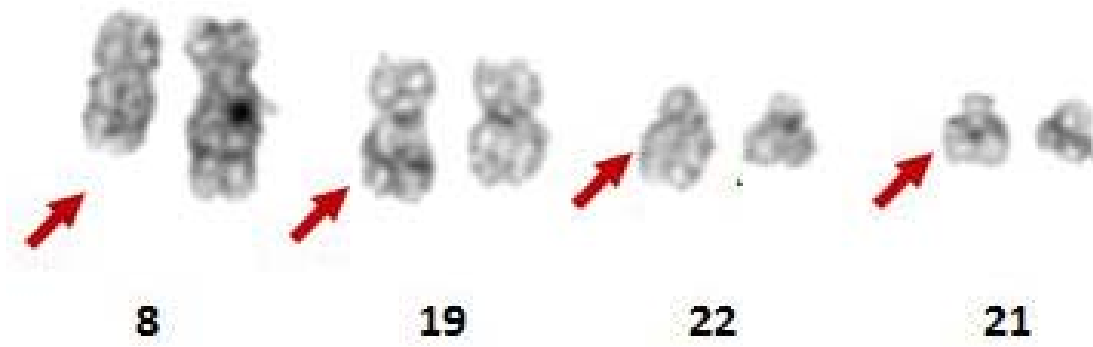
Şekil 1: Sayısal ve yapısal anomalilerin kromozomal dağılımı



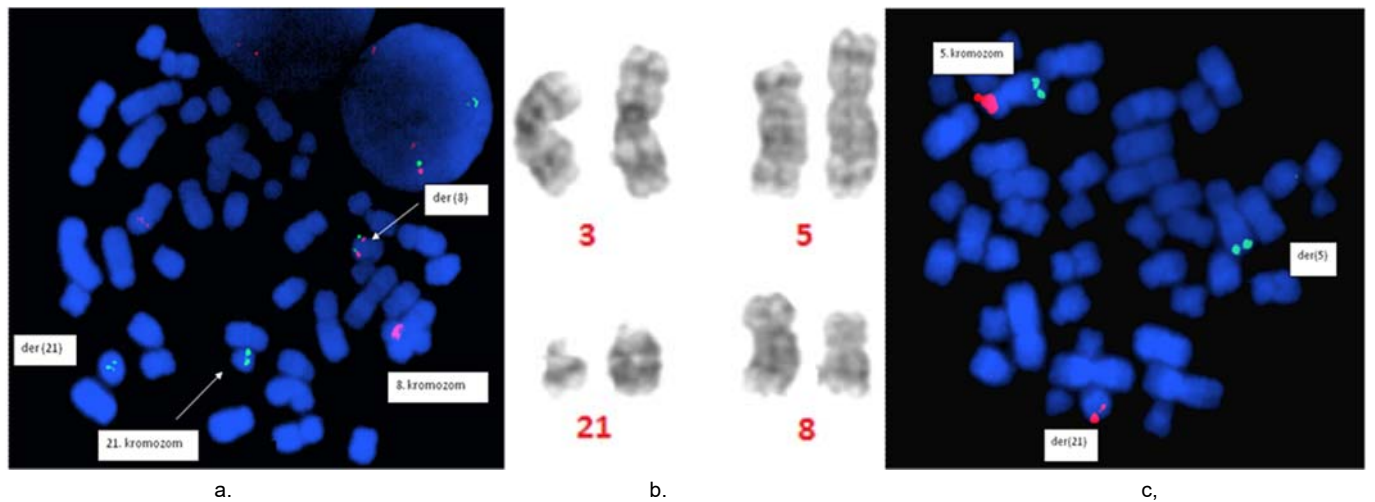
Şekil 2: Etkilenen kromozom sayısına göre anomalilerin dağılımı



Şekil 3: Tekrarlayan sayısal (düz renkte) ve yapısal (çizgili) kromozomal değişiklikler



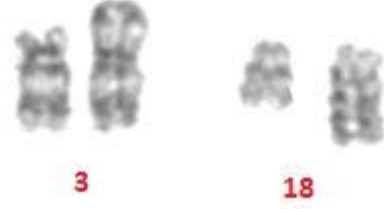
Şekil 4: t(8;19;22;21)(q22;q13;q13;q22)



Şekil 5: t(3;5;21;8)(p21;p13;q22;q22), a. LSI AML1/ETO DC/DF ile FISH, b. Parsiyelkaryotip, c. Cri-du-Chat Regionu probu ile FISH



Şekil 6: t(2;19;10)(q21;p13;p11)



Şekil 7: t(3;18)(p13;q23)

Tartışma

Serimizdeki 589 AML hastasında, ayrıntılı sitogenetik değerlendirme yapılabilecek metafaz elde etme oranımız %71'dir. Bu oran, lösemi hastalarındaki sitogenetik analiz başarı sınırları içinde gerçekleşmiştir.

AML sınıflamasında 2016 yılında yapılan düzenlemelerde, t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) ya da t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q24.1;q21.1), t(9;11)(p21.3;q23.3), t(6;9)(p23;q34.1), inv(3)(q21.3q26.2) ya da t(3;3)(q21.3;q26.2), t(9;22)(q34;q11.2) prognozla ilişkilendirilmiş tekrarlayan sitogenetik değişiklikler olarak bildirilmiştir (1, 2). Serimizde t(8;21)(q22;q22) t(15;17)(q24.1;q21.1) ve t(9;22)(q34;q11.2) birden fazla hastada tanımlanırken, inv(16)(p13.1q22) yalnız bir hastada sitogenetik olarak raporlanmıştır. t(8;21)(q22;q22) pozitif AML, tüm AML grupları için %5-10 olarak bildirilmiştir (6). Serimizde en sık saptanan yapısal değişiklikler (%7). t(9;11)(p21.3;q23.3), t(6;9)(p23;q34.1) ve inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2) erişkin AML hastalarında %1-2 oranında saptanmaktadır (3). inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); ise %5-10 sıklıkta raporlanmıştır. GTG bantlamada 550 ve üzerinde çözünürlüğün olması, t(9;11)

(p21.3;q23.3), t(6;9)(p23;q34.1), inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22) ve inv(3)(q21.3q26.2) değişikliklerinin tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır. Daha düşük çözünürlükte bu değişikliklerden şüphelenilse bile farklı yöntemlerle doğrulanması gerekebilir. Bu düzeyde metafazın lösemi hastalarında elde edilmesinin oldukça zor olması, serimizde bu translokasyonların beklenen oranda belirlenmemiş olmalarını açıklayabilir.

2016 güncellemesinde WHO sınıflandırmasında "miyelodisplastik değişikliklerle giden AML" olarak bir alt grup oluşturulmuştur. Sayısal kromozomal değişiklikler içinde bulunan monozomi 7 ve trizomi 8, bu grup içinde olup, en sık görülen değişikliklerdir (1, 2). Monozomi 7/del(7)(q); miyeloid bozukluklarda genel olarak %10 olarak verilmektedir (3). Serimizde %7 oranında, monozomi 7/del(7)(q) görülmüş olup, bu oran birden fazla olguda saptanan 7q delesyonlarını içermektedir. AML hastalarında trizomi 8 görülme sıklığı tek düzensizlik olarak %6, diğer düzensizlikler birlikte olduğunda %16'dır (3). Bizim serimizde trizomi 8 raporlanma oranı yaklaşık %4 olup, en

sık saptanan ikinci kromozomal sayısal değişikliklerdir.

Serimizde en fazla 21, 17, 8 ve 7 numaralı kromozomlarda yapısal veya sayısal klonal değişiklikler belirlendi. Sık değişiklik saptanan bu kromozomların, 2016 WHO sınıflandırmasında yer alan alt gruplar ve AML'de en sık görülen yapısal ve sayısal değişikliklerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Hasta grubumuzda ilk olarak tanımlanan yeniden düzenlenmelerdeki kırık noktaları, birçok farklı sistemle ilişkili malignitelerde daha önce raporlanmıştır. Ancak bu olgularda farklı füzyonlar oluşmaktadır. Kırık noktalarının çoğunda hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler de bulunmaktadır (Tablo1). Ama bazı kırık noktalarında klinik ilişkinin kurulabileceği genler ya hiç tanımlanmamıştır ya da ilk veri olarak sunulmaktadır. Kırık noktaları ile ilişkili olarak, kırık saptadığımız lokuslara yerleşik, hematopoetik ve lenfoid doku kaynaklı malignitelerle ilişkilendirilmiş genler aşağıda (Tablo 1'deki sıra ile) verilmiştir. Bu genler saptadığımız yeni düzenlemeler sonucu oluşacak füzyonlarda bulunabilir.

Tablo1. Yeni düzenlenmelerdeki kırık noktalarının, hematolojik kanserler ile ilişkisi

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(8;19;22;21) (q22;q13;q13;q22)	8q22	del(8)(q22), del(8)(q22q23), del(8)(q22q24) dup(8)(p21q22), dup(8)(p23q22), dup(8)(q12q22), dup(8)(q21q22), dup(8)(q22) ins(21;8) (q22;q22), ins(8;21)(q22;q22), ins(8)(q22), inv(8)(p21q22), inv(8)(q22q23) t(1;8;21)(p13;q22;q22), t(1;8;21)(p36;q22;q22), t(1;8), t(2;8), t(3;8), t(4;8), t(5;8), t(6;8), t(7;8), t(8;8), t(8;9), t(8;10), t(8;11;21), t(8;11), t(8;12), t(8;13), t(8;14), t(8;16), t(8;17), t(8;18), t(8;19), t(8;20), t(8;21), t(8;22), t(X;8)	ALL AML M0,M1, M2, M7 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MM MDS KML	<i>RUNX1T1,</i> <i>STK3,</i> <i>BAALC</i>
	19q13	del(19)(q13), der(14)t(14;19), der(19)t(17;19), der(19)t(1;19), der(19)t(7;19), dup(19)(q13), dup(19)(p13q13), dup(19)(q12q13), ins(19)(q13), inv(19)(p13q13), r(19)(p13q13), t(1;19), t(2;19), t(3;19), t(4;19), t(5;19), t(6;19), t(7;19), t(8;19), t(9;19), t(10;19), t(11;19), t(12;19), t(13;19), t(14;19), t(15;19), t(16;19), t(17;19), t(19;19), t(19;20), t(19;21), t(19;22), t(X;19)	ALL AML M0, M1, M2, M4 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler Lenfoma Nodal marginalzon B hücreli lenfoma MM KML KLL B-Hücreli lenfoma	<i>ACTN4,</i> <i>CEBPA,</i> <i>PLAUR,</i> <i>TFPT,</i> <i>NAPA,</i> <i>BAX</i>
	22q13	del(22)(q13), der(22)t(1;22), der(22)t(3;22), der(22)t(17;22), dup(22)(q13), ins(11;22), ins(22)(q13), inv(22)(q13), t(1;22), t(2;22), t(3;22), t(5;22), t(6;22), t(7;22), t(8;22), t(9;22), t(10;22), t(11;22), t(12;22), t(13;22), t(15;22), t(17;22), t(19;22), t(20;22), t(21;22), t(22;22), t(X;22)	ALL AML M1, M2, M4, M5, M7 Diffüz büyük B hücreli lenfoma MM KML KLL	<i>EP300,</i> <i>MKL1,</i>

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(8;19;22;21) (q22; q13;q13;q22)	21q22	del(21)(q21q22), del(22), der(21)r(21)dup(21)(q22), der(21)t(12;21), der(21)t(8;21), der(8)t(8;21), dup(21)(p21q22), dup(21)(q21q22), dup(21)(q22), idic(21), ins(12;21), ins(21;11), ins(21;20), ins(21;22), ins(21;8), inv(21)(q22), t(1;21), t(2;21), t(3;21), t(4;21), t(5;21), t(6;21), t(7;21), t(8;21), t(9;21), t(10;21), t(11;21), t(12;21), t(13;21), t(14;21), t(15;21), t(16;21), t(17;21), t(18;21), t(19;21), t(20;21), t(21;21), t(21;22), t(X;21)	ALL B-ALL AML M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7 T-Hücreli lenfoma/lösemi MM MDS MPH KML KLL	RUNX1, OLIG2, ERG
t(3;5;21;8) (p21;p13;q22;q22)	3p21	del(3)(p21), der(1)t(1;3), der(3)t(3;5), dup(3)(p21), ins(3)(p21), inv(3)(p21), t(1;3), t(2;3), t(3;3), t(3;5), t(3;6), t(3;8), t(3;9), t(3;10), t(3;11), t(3;12), t(3;16), t(3;17), t(3;18), t(3;19), t(3;20), t(3;22)	ALL AML M0,M1,M2,M4,M5,M6, Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma MDS MPH KML KLL	TCTA, NCKIPSD, MAP4,
	5p13	del(5)(p13), dup(5)(p13), ins(5)(p13), inv(5)(p13), t(1;5), t(2;5), t(3;5), t(4;5), t(5;5) t(5;7), t(5;8), t(5;10), t(5;11), t(5;12), t(5;20)	ALL AML, M2, M5, M7 Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Hairycell leukemia KLL	IL7R,
	21q22	Yukarıda tanımlandı		
	8q22	Yukarıda tanımlandı		
t(2;19;10)(q22;p13;p12)	2q22	del(2)(q22), dup(2)(q22), dup(2)(q22q24), ins(2)(q22), inv(2)(q22q21), inv(2)(q22q22), inv(2)(q22q23), inv(2)(q22q24), inv(2)(q22q33), t(1;2), t(2;2), t(2;3), t(2;4), t(2;5) t(2;6), t(2;8), t(2;9) t(2;10), t(2;11), t(2;12), t(2;13), t(2;15), t(2;18), t(2;19), t(2;20), t(2;21), t(2;22), t(X;2)	ALL AML Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma KLL	-

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(2;19;10)(q22;p13;p12)	19p13	del(19)(p13), der(19)add(19)(p13), der(19)t(1;19), der(19)t(1;19), der(19)t(17;19), dup(19)(p13), ins(19)(p13), inv(19)(p13), inv(19)(p13q13), t(1;19), t(2;19), t(3;19), t(4;19), t(5;19), t(6;19), t(7;19), t(8;19), t(9;19), t(10;19), t(11;19), t(12;19), t(13;19), t(14;19), t(15;19), t(16;19), t(17;19), t(18;19), t(19;19), t(X;19)	ALL AML M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7 B-ALL T-ALL Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MM MDS KML KLL	TCF3, LYL1, VAV1, ELL, MLLT1, ZBTB7A,
	10p12	del(10)(p12), der(10)t(10;11), dup(10)(p12), dup(10)(p12p11), ins(10;11)(p12;q23q13), ins(10)(p12), inv(10)(p12), inv(10)(p12q11), t(10;10), t(10;11), t(10;12), t(10;14), t(10;17), t(10;18), t(10;19), t(10;20), t(10;21), t(X;10)	ALL AML M0,M1,M2,M4,M5, M7 T-ALL Diffüz büyük B hücreli lenfoma KLL	MLLT10, BMI1, ABI1
t(15;17;21) (q24;q23;q21)	15q24	del(15)(q24), del(15)(q23q24), del(15)(q22q24), del(15)(q24q25) dup(15)(q22q24), dup(15)(q23q24), dup(15)(q24), ins(15)(q24), t(1;15), t(2;15), t(3;15), t(4;15), t(6;15), t(7;15), t(8;15), t(9;15), t(10;15), t(11;15), t(12;15), t(13;15), t(14;15), t(15;15), t(15;16), t(15;17), t(15;21)	ALL AML M1,M3, B-ALL Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma KML KLL	PML
	17q23	del(17)(q23), del(17)(q21q23), del(17)(q22q23), del(17)(q23q25) dup(17)(q21q23), dup(17)(q23q25), dup(17)(q23), ins(17)(q23), ins(17)(q23q25), t(1;17), t(2;17), t(3;17), t(6;17), t(7;17), t(8;17), t(9;17), t(10;17), t(11;17), t(12;17), t(14;17), t(15;17), t(17;17), t(17;18), t(17;19), t(17;20), t(17;21), t(17;22), t(X;17)	ALL AML M1,M2, M7 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Non-Hodgkin lenfoma MPH KML KLL	CLTC
	21q21	del(21)(q21), del(21)(q21q22), dup(21)(q21), dup(21)(q21q22), ins(21)(q21), inv(21)(q21), inv(21)(q21q22), t(1;21), t(2;21), t(3;21), t(4;21), t(5;21), t(6;21), t(7;21), t(8;21), t(9;21), t(10;21), t(11;21), t(12;21), t(13;21), t(14;21), t(15;21), t(16;21), t(17;21), t(18;21), t(19;21), t(20;21), t(21;21)	ALL AML M2,M4, Diffüz büyük B hücreli lenfoma MDS KML KLL	-

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenleme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(1;11)(q32.1;q13.1)	1q32.1	del(1)(q32), del(1)(q31q32), del(1)(q24q32), del(1)(q23q32), del(1)(q32q41), del(1)(q32q42), del(1)(q32q44), dup(1)(q32), dup(1)(q12q32), dup(1)(q21q32), dup(1)(q23q32), dup(1)(q25q32), dup(1)(q31q32), dup(1)(q32q42), ins(1)(q32), inv(1)(q32), inv(1)(q32q41), inv(1)(q32q42), t(1;1), t(1;2), t(1;3), t(1;4), t(1;5), t(1;6), t(1;7), t(1;8), t(1;9), t(1;10), t(1;11), t(1;12), t(1;13), t(1;14), t(1;15), t(1;17), t(1;18), t(1;19), t(1;20), t(1;21), t(1;22)	ALL AML M0,M2,M5,M7 Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi Burkit lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Hodgkin hastalığı Mantle hücreli lenfoma Matur B hücre neoplazisi MM MDS KML KLL	-
	11q13.1	del(11)(q13), del(11)(q12q13), del(11)(q13q14), del(11)(q13q21), del(11)(q13q22), del(11)(q13q23), del(11)(q13q24), der(11)add(11)(q13)hsr(11)(q13), der(11)t(11;14), dup(11)(q13), dup(11)(q12q13), ins(10;11)(p12;q23q13), ins(11)(q13), ins(11;22)(q13;q11q13), inv(11)(q13), inv(11)(q13q14), inv(11)(q13q23), t(1;11), t(2;11), t(5;11), t(6;11), t(7;11), t(8;11), t(9;11), t(10;11), t(11;11), t(11;12), t(11;14), t(11;15), t(11;16), t(11;17), t(11;19), t(11;20), t(11;21), t(11;22)	AML,M1,M2,M3,M4,M5,M6,M7 AML, ALL B-ALL B-KLL,KLL Burkit lenfoma KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Hairycellleukemia MDS, MPH Mantle hücreli lenfoma Matur B hücre neoplazisi MM	CCND1, NUMA1, MACROD1, RELA
t(2;5)(q24.2;p13.3)	2q24.2	del(2)(q24), del(2)(q24q31), dup(2)(q24), dup(2)(q24q33), ins(2)(q24), inv(2)(q24), inv(2)(q24q31), inv(2)(q24q32), t(2;2), t(2;14), t(2;16)	Foliküler lenfoma Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi	-
	5p13.3	Yukarıda tanımlandı		
t(3;5)(q21;q33)	3q21	del(3)(q21), del(3)(q21q24), del(3)(q21q25), del(3)(q21q26), der(1)t(1;3), dup(3)(q21), ins(3)(q21), inv(3)(q21q26), t(1;3), t(2;3), t(3;3), t(3;5), t(3;11), t(3;12), t(3;13), t(3;14), t(3;15), t(3;17), t(3;20), t(3;21), t(3;22), t(3;8)	AML,M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 ALL Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi KLL B-ALL Burkitlenfoma KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MDS MPH MM	GATA2, TFG(?)

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni-düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler* PDGFRB, ITK
t(3;5)(q21;q33)	5q33	del(5)(q11q33), del(5)(q12q33), del(5)(q13q33), del(5)(q14q33), del(5)(q15q33), del(5)(q22q33), del(5)(q23q33), del(5)(q31q33), del(5)(q32q33), del(5)(q33), del(5)(q33q34), del(5)(q33q35), dup(5)(q13), dup(5)(q11q33), dup(5)(q32q33), ins(5)(q13), inv(5)(q13q33), inv(5)(q33q34), inv(5)(q33q35), t(2;5), t(4;5), t(5;5), t(5;6), t(5;7), t(5;9), t(5;10), t(5;11), t(5;12), t(5;14), t(5;15), t(5;17)	5q- sendromu AML, M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 ALL B-ALL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MDS MPH MM	
t(3;18)(p13;q23)	3p13	del(3)(p13), del(3)(p13p21), dup(3)(p13), ins(3)(p13), inv(3)(p13), inv(3)(p12p13), inv(3)(p13q25), t(1;3), t(2;3), t(3;3), t(3;5), t(3;9), t(3;19)	AML, M1, M2, ALL B-ALL KML KLL Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Nodal marginal zon B hücreli lenfoma MDS MM	FOXP1,
	18q23	del(18)(q11q23), del(18)(q12q23), del(18)(q21q23), del(18)(q22q23), del(18)(q23), dup(18)(q11q23), dup(18)(q12q23), dup(18)(q22q23), dup(18)(q23), inv(18)(q23), t(18;18), t(18;19)	AML, ALL B-ALL Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma MM Diffüz büyük B hücreli lenfoma Erişkin T-Hücreli lenfoma/lösemi	-
t(3;18)(q21;q23)	3q21	Yukarıda tanımlandı		
	18q23	Yukarıda tanımlandı		
t(8;19)(q22;q13)	8q22	Yukarıda tanımlandı		
	19q13	Yukarıda tanımlandı		
t(9;17)(p11;p13)	9p11	del(9)(p11), dup(9)(p11), inv(9)(p11q23)	ALL AML, M1, M2, M4 KML KLL Diffüz büyük B hücreli lenfoma MM T-Hücreli lenfoma/lösemi	-
	17p13	del(17)(p11p13), del(17)(p13), der(17)t(11;17)(q13;p13), der(17)t(1;17)(q21;p13), dup(17)(p13), inv(17)(p13), t(1;17), t(2;17), t(3;17), t(5;17), t(7;17), t(8;17), t(9;17), t(10;17), t(11;17), t(12;17), t(14;17), t(16;17), t(17;17), t(17;19), t(17;20), t(17;21), t(17;22), t(X;17)	AML, M0, M1, M2, M3, M4, M5, ALL KLL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler Lenfoma MDS, Mantle hücreli lenfoma MM T-Hücreli lenfoma/lösemi	GAS7(?)

Tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktası	Kırık noktası literatürde sık tanımlanan yeni düzenlenmeler	Kırık noktalarında yeni düzenlenme saptanan hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri	Kırık noktalarında yer alan ve hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş genler*
t(16;17)(p13;q21)	16p13	del(16)(p13), der(16)t(1;16)(q12;p13), der(16)t(1;16)(q21;p13), dup(16)(p13), ins(16)(p13), inv(16)(p13), inv(16)(p13q22), inv(16)(p13q24), t(1;16), t(2;16), t(3;16), t(4;16), t(5;16), t(7;16), t(8;16), t(9;16), t(10;16), t(11;16), t(12;16), t(14;16), t(15;16), t(16;16), t(16;19), t(16;20), t(16;22)	AML,M1,M2,M3,M4,M5,M6,M7 ALL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler Lenfoma MDS MPH Mantle hücreli lenfoma MM T-Hücreli lenfoma/lösemi	CREBBP, CIITA, GLIS2, MYH11
	17q21	del(17)(q21), del(17)(q21q22), del(17)(q21q23), del(17)(q21q24), del(17)(q21q25), dup(17)(q12q21), dup(17)(q21), ins(15;17)(q22;q21q21) inv(17)(q21), t(1;17), t(2;17), t(3;17), t(4;17), t(5;17), t(6;17), t(7;17), t(8;17), t(9;17), t(10;17), t(11;17), t(12;17), t(3;17), t(14;17), t(15;17), t(17;17), t(17;19), t(17;20), t(17;21), t(17;22), t(X;17)	AML,M1,M2,M3,M4,M5,M6,M7 ALL B-ALL KLL KML Diffüz büyük B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma MDS MPH T-ALL	RARA, STAT5B, IGF2BP,
t(8;18)(p23;q21.1)	8p23	del(8)(p23), dup(8)(p23p11), ins(8)(p23), inv(8)(p23), inv(8)(p23.2q11.2), inv(8)(p23.q24) t(1;8), t(8;11), t(8;8)	Diffüz büyük B hücreli lenfoma MM	-
	18q21.1	del(18)(q21), dup(18)(q21), ins(18)(q21), t(1;18), t(2;18), t(3;18), t(5;18), t(11;18), t(14;18), t(18;18), t(18;21), t(18;22)	AML, M2, M4, M5, M6, ALL B-ALL Diffüz büyük B hücreli lenfoma Burkitlenfoma KLL KML Ekstra nodal marginalzon B hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Hodgkin hastalığı Mantle hücreli lenfoma MM NonHodgkin lenfoma	-
del(2)(q37)	2q37	der(2)t(1;2)(q12;q37), t(1;2), t(2;2), t(2;5), t(2;9), t(2;11), t(2;12), t(2;13), t(2;15), t(2;16), t(2;17), t(2;22)	AML,M2 ALL B-ALL KLL KML MM Burkitlenfoma T-Hücreli lenfoma/lösemi	SEPT2(?)

*Tanımlı genleri içermektedir, ilk-veri olup henüz gen tanımlanmış adaylar bulunmamaktadır (3, 4).

AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfositer lösemi, B-ALL: B hücreli ALL, T-ALL: T hücreli ALL, MM: multiple miyelom, KLL: kronik lenfositer lösemi, KML: kronik miyelositer lösemi, MDS: miyelodisplastik send-rom, MPH: miyeloproliferatif hastalık

Kromozom 8q22 Bandı;

Yeni tanımladığımız karmaşık yeni düzenlenmelerden t(8;19;22;21) (q22; q13; q13;q22) (Şekil 4) ve t(3;5;21;8) (p21;p13;q22;q22) (Şekil 5) dört kromozomun parça değişimi ile oluşmuştur. İlginç olarak her ikisinde de der(8)t(8;21)(q22;q22) bulunmaktadır. 8q22 bölgesi hematolojik malignitelerde sık olarak translokasyona giren bir bölgedir (6). AML'de sık görülen t(8;21)(q22;q22), sonucunda oluşan RUNX1/RUNX1T1 füzyon proteinini klinikle ilişkilendirilmişken, resiprokal ürünün elde edilemediği belirtilmektedir (3, 6). Sonuç olarak her iki yeni düzenlenmemizde de bulunma olasılığı olan **RUNX1T1/RUNX1** füzyonunun patolojik bulgu ile ilişkilendirilmesi çok olanaklı değildir. Aynı bölgede yer alan **BAALC** geninin lösemilerde aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (3). BAALC hematopoetik dokuda erken progenitor hücrede (CD34+) normal olarak ifade olmaktadır (3). 8q22 bölgesinde yer alan, Hippo yoluyla ilişkili "mammalian STE20-like protein kinase 2" (**MST2**) geni de AML'de ETV6 füzyon eşi olarak raporlanmıştır (7). Serimizde ilk olarak tanımladığımız t(8;19)(q22;q13) yeni düzenlenmesinde de 8q22 kırık bölgesi olarak raporlanmıştır. Bu translokasyondaki resiprokal bölge, t(8;19;22;21) (q22; q13; q13;q22) çoklu translokasyonunda görülen der(19)t(8;19)(q22;q13) ile aynıdır.

Kromozom 19q13 Bandı;

Çeşitli kanserlerin yanı sıra pek çok hematopoetik ve lenfoid doku kaynaklı malignitede 19q13 bandını içeren yeni düzenlenmeler tanımlanmıştır. Bu lokusta yerleşik; **ACTN4**, **CEBPA**, **PLAUR**, **TFPT**, **NAPA**, **BAX** genleri hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiştir. **ACTN4** (actinin, alpha 4), çok yönlü bir protein olup, hücre iskeletinin organizasyonu ve hücre hareketi, transkripsiyonun düzenlenmesi, apoptoz, kltrin aracılı endositoz gibi birçok işlevsel rolü bildirilmiştir. Pankreas, meme, kolorektal ve akciğer kanserleri gibi birçok kanserde aday onkogen olarak tanımlanmaktadır (3). ALL'de ve AML'de **MLL-ACTN4** füzyonu bilinmektedir (8). 19q13.1'de yerleşik olan **CEBPA** (CCAAT/enhancer binding protein

(C/EBP), alpha) geninin **IGH** ile füzyonu sonucundaki aşırı ifadesi ALL'de raporlanmıştır (9). C/EBPA, hematopoetik kök hücreden, miyeloid hücre farklılaşmasında anahtar rol oynamaktadır (3). AML olgularında % 7-15 sıklığında **CEBPA** mutasyonu olduğu bildirilmiştir (3, 10). **PLAUR** (plasminogen activator, urokinase receptor) geni ve protein ürünü (uPAR; urokinase-type plasminogen activator receptor) kolorektal, meme ve gastrointestinal kanserler olmak üzere birçok kanserde çalışmakta ve potansiyel belirteç olabileceği düşünülmektedir (4). uPAR'ın başta akut lösemiler ve multiple miyelom olmak üzere pek çok hematolojik bozuklukta gözleendiği, düzeyinin bu hastalıklar için diagnostik ve prognostik anlamının olabileceği bildirilmektedir (11). **TFPT** (TCF3/E2a fusion partner) geninin yer aldığı kromozomal yeni düzenlenmeler çocukluk çağı lösemilerinde özellikle ALL olgularında bildirilmiştir (12). Son olarak 19q13'de yerleşik **NAPA** (N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein, alpha) ve **BAX** (BCL2 associated X protein) genleri ile hematolojik maligniteler ile ilişkilendirilebilir. **NAPA/BCL5** füzyonu, folliküler lenfomada tanımlanmıştır (13). Pediatrik ALL hastalarında, BAX düzeyi ile prognoz ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (14).

Kromozom 22q13 Bandı;

Serimizde 22q13 bölgesini içeren tek bir kromozomal değişiklik tanımlanmıştır; t(8;19;22;21) (q22;q13;q13;q22). Bu kırık noktada farklı yeniden düzenlenmeler, miyelositer ve lenfositler lösemiler, multiple miyelom ve lenfomalarda gösterilmiştir. Bu lokusta hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek iki gen tanımlıdır. Bunlardan ilki, **EP300** (E1A binding protein p300) geni olup, bir transkripsiyonel koaktivatör (p300) kodlar. P300, insanda birçok dokuda bulunmaktadır. İnsanda hematolojik malignitelerin yanı sıra hemen hemen her kanserde EP300 mutasyonunun olduğu belirtilmektedir (3). Tedaviye bağlı lösemilerde ve miyeloid neoplazilerde **MLL/EP300** füzyonu [t(11;22)(q23;q13)] gösterilmiştir (15). AML'li üç olguda t(8;22)(p11;q13)

(**MOZ/EP300** füzyonu) raporlanmıştır (16). Bu lokustaki ikinci gen, **MKL1** (megakaryoblastic leukemia translocation1) olup, ürününün kromatin organizasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Akut megakaryositik lösemide bu genin füzyonu [t(1;22)(p13;q13)] tanımlanmıştır (3).

Kromozom 21q22 Bandı;

Serimizde bu kırık noktayı dört kırıklı karmaşık yeniden düzenlenmelerin ikisinde de saptanmıştır (Tablo1). Bu kırık noktada tanımlanan genlerden **RUNX1** [runt-related transcription factor 1 (akut miyeloid leukemia 1; **AML1**)] iyi prognostik belirteç olarak ALL'de t(12;21)(p13;q22) ve AML'de t(8;21)(q22;q22) yeni düzenlenmelerinde yer alır ve sırasıyla, **RUNX1/ETV6**, **RUNX1/RUNX1T1** füzyonlarını oluşturur. **RUNX1**'in C/EBF ile birlikte oluşturduğu heterodimer, hematopoez ile ilişkili birçok gende transkripsiyon faktörü (aktivatörü) olarak rol alır. **RUNX1**'in içinde olduğu, tekrarlayan translokasyonlara bakıldığında 39 farklı eş tanımlanmıştır (3). Bu kırık noktada tanımlı diğer bir gen olan **ERG** [v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene like (avian)], ETS ailesinin bir üyesi olup kodladığı proteinin, mitogenik sinyal yolağının alt basamaklarında düzenleyici görevi olduğu bilinmektedir. AML'de, t(16;21)(p11;q22) sonucu oluşan **FUS/ERG** füzyonu kötü prognozla ilişkilidir (17). Erişkin ALL hastalarında ERG'nin aşırı ifadesinin, risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 21q22'de hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek son gen; **OLIG2** (oligodendrocyte lineage transcription factor) olup, OLIG2 proteinini işlevsel olarak doğrudan hematopoetik sistemle ilişkili değildir. Ancak T-hücreli lenfomada, t(14;21)(q11.2;q22) sonucunda T-hücre reseptörü promotör bölgesinin OLIG2'nin üst kısmına yerleştiği bildirilmiştir (18).

Kromozom 3p21 Bandı;

Bu lokusu içeren tek bir yeni düzenlenme tanımlanmıştır; t(3;5;21;8)(p21;p13;q22;q22). 3p21 bandında hematopoeitik ve lenfoid doku kaynaklı malignite-

lerle ilişkilendirilebilecek tanımlı üç gen bulunmakta: *TCTA*, *NCKIPSD*, *MAP4*. *TCTA* (T-cell leukemia translocation-associated gene), t(1;3) sonucunda *TAL1* geninin füzyon eşi olarak, T-hücreli ALL'de tanımlanmış. Doğrudan bir füzyon proteinine neden olmamakla birlikte, olası bir promotor değişikliği etkisi olabileceği bildirilmektedir (19). *NCKIPSD* (NCK interacting protein with SH3 domain), tedavi ilişkili AML gelişen bir hastada görülen t(3;11) sonucu oluşan MLL füzyonu ile tanımlanmıştır (20). Yeni nesil dizileme ile aynı genin KML hastasında farklı bir füzyonu da gösterilmiştir (3). *MAP4* (microtubule-associated protein 4) geninin kodladığı protein, nöron hariç birçok dokuda gösterilmiştir. Diffüz büyük B hücreli non Hodgkin lenfomada gösterilen, der(18)t(3;18) yeni düzenlenmesi sonucunda *MALT1/MAP4* füzyonu oluşmaktadır. MALT1 lenfomalarda görülen diğer füzyonlardan farklı olarak bu füzyonda MALT1, NF-kB yolu için gerekli olan bölgesini kaybetmiştir. Bu füzyonda MALT1'in yeniden işlevini kazanmasını açıklayacak farklı bir mekanizma olması gerektiği ileri sürülmektedir (21). Sonuç olarak 3p21 bandında bugüne kadar tanımlanan bu üç gen, füzyon eşleri nedeniyle malignitelerle ilişkilendirilebilir. Doğrudan bir etkileri tanımlanmamıştır.

Kromozom 5p13 Bandı;

Serimizde tanımlanan iki yeni translokasyonda [t(3;5;21;8) (p21;p13;q22;q22) , t(2;5)(q24.2;p13.3)] da bu kırık noktası vardır. Bununla birlikte bu bantta lösemi gelişimi ile ilişkilendirilebilecek tek tanımlı gen *IL7R* (interleukin t receptor)'dir. Kodladığı IL-7R α , T-hücre gelişiminde rol alır. T-hücrede, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR gibi hücre içi sinyal yollarını, IL7/IL7R aracılığı ile aktive olur (3, 22). Çocukluk çağı T-ALL'de %9-10 sıklıkta fonksiyon kazandıran mutasyonu gösterilmektedir (3). Ancak herhangi bir kromozomal yeni düzenlenmeye bağlı bir füzyon ürünü tanımlı değildir.

Kromozom 19p13 Bandı;

Malignitelerde, yeni düzenlenmelerin sık olarak görüldüğü bir bölgedir. Ancak serimizde bu kırık noktasiyla ilişkili yalnızca t(2;19;10)(q21;p13;p11) tanımlanmıştır. Hematopoetik ve lenfoid doku kaynaklı maligniteler açısından değerlendirildiğinde sık raporlanan genlere burada değinilecektir. *TCF3* [transcription factor3 (E2A immunoglobulin enhancer binding factor E12/E47)], geni tarafından kodlanan iki farklı transkripsiyon faktörü gelişim sürecinde birçok dokuda ifade bulmaktadır (3). B-hücre hematopoezinin normal olarak yapılabilmesi için gereklidir. B-ALL'lerde gösterilmiş farklı yeni düzenlenmelerin ürünü olan füzyon eşleri (*ZNF384*, *PBX1*, *HLLF*, *TFPT*) bildirilmiştir (3, 23). *LYL1* (lymphoblastic leukemia derived sequence 1) geni ilk olarak T-ALL'de t(7;19) ile tanımlanmıştır (24). *LYL1*'in, hematopoetik kök hücre işlevi ve B-hücre farklılaşması için gerekli olduğu bildirilmiştir. Son çalışmalarda, miyelosit kaynaklı birçok lösemide, normal kemik iliğinden çok yüksek düzeyde ekprese olduğu gösterilmiştir. 19p13 de yerleşik *MLL1* (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia; translocated to,1), *ELL* (eleven nineteen lysin rich leukemia gene), *VAV1* (vav 1 oncogene), *SH3GL1* (extra eleven nineteen leukemia fusion gene) genleri lösemilerde *MLL* füzyon eşi olarak raporlanmıştır (3). Transkripsiyonel represör bir protein kodlayan *ZBTB7A* (zinc finger and BTB domain containing 7A) geni de bu bantta yerleşiktir. *ZBTB7A* aşırı ifadesi, birçok lenfoma grubunun yanı sıra T-hücre maligniteleri ile de ilişkilendirilmiştir (3).

Kromozom 10p12 Bandı;

Üç kromozomun translokasyonu olarak tanımlanan, t(2;19;10)(q21;p13;p11) yeni düzenlenmesinde, bu bölge, tek olgu olarak raporlanmıştır. *MLL10* (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia; translocated to, 10), *MLL* füzyon eşi olarak AML'de tanımlanmış (25). *MLL* yanı sıra 11. kromozomda iki farklı gen (*CLP1*, *PICALM*) ile füzyonu

gösterilmiş (3). *ABI1* (Abl-Interactor 1) de bu lokusta yerleşik olup tek bir AML olgusunda *MLL* ile füzyonu gösterilmiştir (26). *BMI1* (BMI1 polycomb ring finger oncogene) geninin ürünü olan BMI1, fetal ve erişkin hematopoetik kök hücrede bulunmaktadır. Mantle hücreli lenfoma, MDS (miyelo displastik sendrom), KML ve AML başta olmak üzere birçok hematolojik malignitede aşırı miktarda olduğu gösterilmiştir (3).

Kromozom 15q24 Bandı;

Bu lokusta yerleşik *PML* (promyelocytic leukemia), ile *RAR α* 'nın yaptığı füzyon akut promyelositik lösemi için tanı koydurucudur. Serimizde tanımladığımız t(15;17;21)(q24;q23;q21) translokasyonunda 17. kromozomdaki kırık noktası ve olası füzyon farklıdır. *PML*'nin çeşitli hücre işlevleri vardır. Hematopoetik kök hücre için gereklidir (27). Birçok kanserde 65'den fazla somatik mutasyonu tanımlanmıştır. Ayrıca B-ALL'de t(9;15); *PAX/PML* füzyonu raporlanmıştır (3).

Kromozom 17q23 Bandı;

Bu bantta lösemilerle doğrudan ilişkilendirilebilecek tanımlı bir gen bulunmamaktadır. Ancak anaplastik büyük hücreli lenfomada raporlanmış t(2;17) sonucu *ALK/CLTC* füzyonu olduğu bildirilmiştir. 17q23'de yerleşik *CLTC* (clathrin heavy polypeptide) geni tarafından kodlanan klatriin sitoplamik vesikül kılıfını oluşturan ana proteindir (3). Bu kromozomal bölge ile ilişkili olarak serimizde tanımlanan tek yeni düzenlenme, t(15;17;21) (q24;q23;q21) translokasyonudur. 17q23 bölgesinde lösemilerle ilişkilendirilmiş tek gen olması ve füzyon eşi olan 21q21 bölgesinde ise ilişkili tanımlı gen bulunmaması nedeniyle füzyon proteini hakkında bir yorum yapmak çok olanaklı değildir.

Kromozom 11q13 Bandı;

Serimizde ilk olarak tanımlanan t(1;11) (q32.1;q13) yeni düzenlenmesi incelendiğinde; 1q32 bandında hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek

herhangi bir gen bulunmadığı, 11q13 bölgesinde ise beş aday genin olabileceği görülür. **CCND1** (B-cell leukemia/lymphoma 1) geninin proteini, hücre döngüsünde G1/S geçişini düzenler. Başta mantle hücreli lenfoma olmak üzere B hücre malignitelerinde t(11;14) translokasyonu sonucunda CCND1 aşırı ifadesi görülmektedir. Lösemilerde **CCND1**'in farklı füzyonları da raporlanmıştır (28). **NUMA1** (nuclear mitotic apparatus protein 1) tarafından eksprese edilen NuMa, mikrotübülorganizasyonunda yer alır. t(11;17)(q13;q21) sonucu oluşan NuMA-RARA füzyonu, bir AML hastasında tanımlanmıştır (29). **RELA** (v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A) geni ile füzyon oluşturan translokasyonlar lenfoproliferatif bozuklukta ve akut eritroid lösemide nadiren bildirilmiştir (3). **MACROD1** (MACRO domain containing 1) de çok nadir olarak hematolojik malignitelerle ilişkilendirilmiş bir gen dir. **RUNX1** ile oluşturduğu füzyon bir MDS hastasında raporlanmıştır (30).

Kromozom 3q21 Bandı;

Bu bandı içeren, t(3;5)(q21;q33) ve t(3;18)(q21;q23) olmak üzere iki translokasyon tanımlanmıştır. 3q21 bandında hedef gösterilebilecek iki genden söz edilebilir: **GATA2** (GATA binding protein 2), hematopoezde etkili bir transkripsiyon aktivatörüdür. Pediatrik akut megakaryoblastik lösemide **GATA2** füzyonu tanımlanmıştır (31). Ayrıca akut promiyelositik lösemi ve MDS patogenezi ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır (3). **TFG** geni (TRK-fused gene), anaplastik büyük hücreli lenfomada t(2;3) sonucunda **ALK** geni ile füzyona girmektedir. Proteininin işlevi tam olarak bilinmemektedir (3).

Kromozom 5q33 Bandı;

Bu lokusta kırık bölgesinde hematopoetik veya lenfoid doku maligniteleri ile ilişkilendirilebilecek iki gen bulunmaktadır. **PDGFRB** (platelet-derived growth factor receptor beta polypeptide), tirozinkinaz aktivitesi olan bir reseptördür. Birçok lösemide farklı füzyonları tanımlanmış olup, bugüne kadar 23 füzyon

eşi raporlanmıştır (3, 32). Kronik miyeloproliferatif bozukluğu olan bir hastada t(1;3;5) (p36;p21;q33) raporlanmıştır. Ancak bu hastanın prognozu ya da **PDGFRB** füzyon eşi belirtilmemiştir (33). Bu yayındaki der(5), bizim serimizde tanımladığımız t(3;5)(q21;q33) sonucu oluşan der(5) ile sitogenetik düzeyde aynıdır. **ITK**(IL2-inducible T-cell kinase), TCR sinyal yolunda çalışır ve T-helper hücre farklılaşmasında rol alır. Tanımlanamayan periferik T hücre lenfomalarında %17 sıklıkla, t(5;9), **ITK/SYK** füzyonu raporlanmıştır (34).

Kromozom 3p13 Bandı;

3p13 bandını içeren farklı anomaliler birçok hematopoetik ve lenfoid doku malignitesinde raporlanmakla birlikte (Tablo 1) burada yalnız bir aday gen bulunmaktadır. **FOXP1** (Forkhead box P1), bir transkripsiyonel represördür. B-hücre gelişimi ve makrofaj farklılaşmasında rol alır. ALL olgularında **PAX5-FOXP1** ve **FOXP1-ABL1** füzyonları gösterilmiş (3, 35). Serimizde de bu kırık noktası, tek bir translokasyonda, t(3;18)(p13;q23), belirlenmiştir.

Kromozom 17p13 Bandı;

Lösemilerde çok nadir olarak 17p13 de yerleşik **GAS7** (growth arrest-specific 7) geninin **MLL** ile füzyonu bildirilmiştir (3). Aslında **GAS7** ağırlıklı olarak sinir sisteminde ifade bulmaktadır. Lösemilerde tanımlanması füzyon oluşturduğu protein ile ilişkili olabilir. Ancak bu kırık noktasını tanımladığımız tek değişiklik olan t(9;17)(p11;p13) yeni düzenlenmesinde, translokasyona giren öteki bölgede (9p11) de aday bir gen olmadığı görülmüştür.

Kromozom 16p13 Bandı;

Lösemilerde sık görülen kırık noktalarındandır. Ancak olgularımız arasında bu bandı içeren bir yeni düzenlenme [t(16;17)(p13;q21)] belirlenmiştir. **CREBBP** (CREB binding protein, CBP) geninin **AML4**'de, **MOZ/CBP** ve **MYST4/CBP** olmak üzere farklı iki füzyonu tanımlanmış olup her iki füzyon da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (36, 37). Tüm

embriyonik dokularda ifade bulan **CREBBP**, cAMP yanıtı genlerin aktivasyon artışı ile ilişkilidir. **CIITA** (MHC class II transactivator), bir transkripsiyonel koaktivatör kodlar. Lenfoid kanserlerde tekrarlayan füzyon eşi olarak raporlanmıştır (3, 38). **GLIS2** (GLIS family zinc finger 2) normalde hematopoetik hücrede ifade bulmaz. Akut megakaryoblastik lösemide tanımlanan inv(16)(p13q24) sonucunda oluşan **CBFA2T3/GLIS2** füzyonu **GLIS2**'nin blastta ekspresyonuna yol açmaktadır (31). **MYH11** (myosin heavy chain), kas kontraksiyonu ile ilişkili bir proteindir. **MYH11** geninin; AML ve MDS hastalarında tanımlanan inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22) yeni düzenlenmeleri **CBFB-MYH11** füzyonunu oluşturur. Bu füzyonlar sonucunda aktif **CBFB** miktarının azalması klinik ile ilişkilendirilmiştir (3).

Kromozom 17q21 Bandı;

RARA (Retinoic acid receptor, alpha), hematopoetik hücre farklılaşması ve olgunlaşmasında etkili, ligament bağımlı bir transkripsiyon faktörü kodlar. Hematolojik malignitelerde raporlanmış birçok füzyon eşi vardır (4, 39). Ancak serimizde görülen t(16;17)(p13;q21) bunlar arasında bulunmamaktadır. **STAT5b**, **STAT** ailesinin bir üyesidir. Bir transkripsiyon faktörü olan **STAT5b**, AML ve KML proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca **STAT5b/RAR α** füzyonu akut promiyelositik lösemide alt grup olarak tanımlanmıştır. **IGF2BP1** (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1) geninin, B-ALL'de **IGH** ile translokasyonu gösterilmiştir (3, 40).

Kromozom 2q37 Bandı;

2q37 lokusunda hematolojik malignitelerle ilişkilendirilebilecek olası bir gen tanımlıdır. **SEPT2** (septin2) geninin AML'de, **MLL/SEPT2** [t(2;11)] füzyonu gösterilmiştir. Ancak lösemilerdeki ekspresyon düzeyi ile bir ilişki kurulmamıştır. **SEPT2**, sitokinez ile ilişkili bir proteindir (3). Bu genin, serimizde tanımlanan del(2)(q37) sonucunda kaybı, hatalı hücre bölünmesi ve malignitelerle ilişkilendirilebilir.

SONUÇ

Serimizde tanımlanan yeni düzenlenmelerde yer alan, ancak hematopoetik ve lenfoid doku maligniteleri ile ilişkili olabilecek bir genin henüz tanımlanmamış olduğu kırık noktaları

(2q22, 21q21, 1q32.1, 2q24.2, 18q23,, 9p11, 8p23, 18q21.1, 13q32) yeni aday genlerin ve ilişkili yolakların tanımlanması için hedef bölgeler olarak düşünülmelidir. Özellikle birden fazla hastada tekrarını gösterdiğimiz değişikliklerde (Tablo 1, Şekil 3) bu daha

da önem kazanmaktadır. Serimizde ilk olarak tanımlanan yeni düzenlemelerdeki kırık noktalarının yanı sıra tanımlı bölgelerin de daha ayrıntılı çalışılması, hematopoetik ve lenfoid doku malignitelerinin gelişimi ile ilişkili yeni bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016;6:e441. doi: 10.1038/bcj.2016.50
- Kansal R. Acute myeloid leukemia in the era of precision medicine: recent advances in diagnostic classification and risk stratification. *Cancer Biol Med* 2016;13: 41-54. doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2016.0001.
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <http://atlasgeneticsoncology.org/>
- National Cancer Institute. Cancer Genome Anatomy Project. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. <https://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/AbnCytSearchForm>
- Czepulkowski B. Basic techniques for the preparation and analysis of chromosomes from bone marrow and leukemic blood. In: Rooney DE Ed. *Human Cytogenetics Malignancy and Acquired Abnormalities*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001. p:1-26.
- Specchia G, Albano F, Anelli L, *et al*. Insertions generating the 5'RUNX1/3'CBFA2T1 gene in acute myeloid leukemia cases show variable breakpoints. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004 ;41(1):86-91.
- Ogawa S, Yokoyama Y, Suzukawa K, *et al*. Identification of a fusion gene composed of a Hippo pathway gene MST2 and a common translocation partner ETV6 in a recurrent translocation t(8;12) (q22;p13) in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015; 94(8): 1431-3. doi: 10.1007/s00277-015-2391-2. Epub 2015 May 3.
- Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, *et al*. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013; 27(11): 2165-76. doi: 10.1038/leu.2013.135. Epub 2013 Apr 30
- Chapiro E, Russell L, Radford-Weiss I, *et al*. Overexpression of CEBPA resulting from the translocation t(14;19)(q32;q13) of human precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108: 3560-3. Epub 2006 Jul 27.
- Lin LI, Chen CY, Lin DT, *et al*. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells *Clin Cancer Res*. 2005;11:1372-9 PMID 15746035
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, *et al*. CD87 (urokinase-type plasminogen activator receptor), function and pathology in hematological disorders: a review. *Leukemia*. 2004;18: 394-400. (REVIEW) PMID 14671631
- Brambillasca F, Mosna G, Colombo M, *et al*. Identification of a novel molecular partner of the E2A gene in childhood leukemia. *Leukemia* 1999;13: 369-75.
- Akasaka T, Lossos IS, Levy R. BCL6 gene translocation in follicular lymphoma: a harbinger of eventual transformation to diffuse aggressive lymphoma. *Blood* 2003;102:1443-8. Epub 2003 May 8.
- Kaparou M, Choumerianou D, Perdikiogianni C, *et al*. Enhanced levels of the apoptotic BAX/BCL-2 ratio in children with acute lymphoblastic leukemia and high-risk features. *Genet Mol Biol*. 2013; 36: 7-11. doi: 10.1590/S1415-47572013005000003. Epub 2013 Mar 4.
- Duhoux FP, De Wilde S, Amey G, *et al*. Novel variant form of t(11;22)(q23;q13)/MLL-EP300 fusion transcript in the evolution of an acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Leuk Res*. 2011;35: e18-
- doi: 10.1016/j.leukres.2010.09.024. Epub 2010 Oct 25. PMID 20980053
- Kitabayashi I, Aikawa Y, Yokoyama A, *et al*. Fusion of MOZ and p300 histone acetyltransferases in acute monocytic leukemia with a t(8;22)(p11;q13) chromosome translocation. *Leukemia*. 2001 Jan;15:89-94. PMID 11243405
- Kim J, Park TS, Song J, *et al*. Detection of FUS-ERG chimeric transcript in two cases of acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11.2;q22) with unusual characteristics. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009; 194:111-8. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.06.010.
- Wang J, Jani-Sait SN, Escalon EA, *et al*. The t(14;21)(q11.2;q22) chromosomal translocation associated with T-cell acute lymphoblastic leukemia activates the BHLHB1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 3497-502.
- Aplan PD, Johnson BE, Russell E, Chervinsky DS, Kirsch IR. Cloning and characterization of TCTA, a gene located at the site of a t(1;3) translocation. *Cancer Res*. 1995; 55:1917-21.
- Sano K, Hayakawa A, Piao JH, Kosaka Y, Nakamura H. Novel SH3 protein encoded by the AF3p21 gene is fused to the mixed lineage leukemia protein in a therapy-related leukemia with t(3;11)(p21;q23). *Blood*. 2000 Feb 1;95:1066-8.
- Murga Penas EM, Kawadler H, Siebert R, *et al*. A novel fusion of the MALT1 gene and the microtubule-associated protein 4 (MAP4) gene occurs in diffuse large B-cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Sep;45:863-73.
- Dadi HK, Roifman CM. Activation of phosphatidylinositol-3 kinase by ligation of the interleukin-7 receptor on human thymocytes *J Clin Invest*. 1993 Sep;92: 1559-63.

23. Hunger SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood*. 1996; 87:1211-24.
24. Homminga I, Vuerhard MJ, Langerak AW, et al. Characterization of a pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia patient with simultaneous LYL1 and LMO2 rearrangements. *Haematologica*. 2012; 97: 258-61. doi: 10.3324/haematol.2011.051722. Epub 2011 Nov 4.
25. Tirado CA, Lager J, Rosoff PM, et al. A case of infantile acute lymphoblastic leukemia presenting with rearrangement of MLL at 11q23 and apparent insertion or translocation at 10p12. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004; 154: 57-9
26. Taki T, Shibuya N, Taniwaki M, et al. ABI-1, a human homolog to mouse Abl-interactor 1, fuses the MLL gene in acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11.2;q23). *Blood* 1998; 92:1125-30.
27. Ito K, Bernardi R, Morotti A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature*. 2008 Jun 19;453(7198):1072-8. doi: 10.1038/nature07016. Epub 2008 May 11.
28. Matutes E, Carrara P, Coignet L, et al. FISH analysis for BCL-1 rearrangements and trisomy 12 helps the diagnosis of atypical B cell leukaemias. *Leukemia* 1999; 13: 1721-6.29.Wells RA, Catzavelos C, Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nature genetics*. 1997 ; 17 (1) : 109-113
30. Imagama S, Abe A, Suzuki M, et al. LRP16 is fused to RUNX1 in monocytic leukemia cell line with t(11;21)(q13;q22). *Eur J Haematol*. 2007; 79: 25-31. Epub 2007 May 28
31. Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, et al. An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2012; 22: 683-97. doi:10.1016/j.ccr.2012.10.007.
32. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2012; 22:153-66. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.005.
33. Baxter EJ, Kulkarni S, Vizmanos JL, et al. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2003;120:251-6.
34. Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, Raderer M, Chott A. Novel t(5;9)(q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2006; 20: 313-8.
35. Ernst T, Score J, Deininger M, et al. Identification of FOXP1 and SNX2 as novel ABL1 fusion partners in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;153(1): 43-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08457.x. Epub 2011 Feb 1.
36. Chaffanet M, Mozziconacci MJ, Fernandez F, et al. A case of inv(8)(p11q24) associated with acute myeloid leukemia involves the MOZ and CBP genes in a masked t(8;16). *GenesChromosomes Cancer* 1999; 26: 161-5.
37. Murati A, Adélaïde J, Mozziconacci MJ, et al. Variant MYST4-CBP gene fusion in a t(10;16) acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2004; 125: 601-604.
38. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature* 2011; 471(7338): 377-81. doi: 10.1038/nature09754. Epub 2011 Mar 2.
39. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999 ; 93: 3167-3215
40. Gu G, Sederberg MC, Drachenberg MR, South ST. IGF2BP1: a novel IGH translocation partner in B acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet* 2014; 207: 332-4. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.07.002. Epub 2014 Jul 23

