



IV. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRE BİLDİRİSİ

TKI Dirençli KML Olgularında T315I Mutasyonunun ASO PCR ve DNA Dizileme Yöntemleriyle Araştırılması: ilk Bulgular

Yazarlar : Öğrenci Nurcan Gümüş - Dr. Asu Fergün Aydın - Yrd.Doç.Dr Çağdaş Aktan -
Araştırma Görevlisi Hale Güler - Doç.Dr. Vildan Bozok Çetintaş - Doç.Dr. Fahri Şahin - Prof. Güray
Saydam - Doç.Dr. Burçin Tezcanlı Kaymaz

Kurum : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ - AMAÇ

Kronik myeloid lösemi (KML), primitif pluripotent kök hücrenin klonal bir hastalığıdır ve vakaların >%90'ında spesifik bir kromozom anomalisi-Philadelphia kromozomu (Ph) varlığıyla tespit edilir. Ph, t(9;22) translokasyonu sonucu oluşur ve oluşan transkript, yüksek tirozin kinaz aktiviteye sahip BCR/ABL füzyonudur ve KML'de lösemik fenotipin gelişmesinden sorumludur. BCR-ABL1'de gözlenen nokta mutasyonları, imatinib direnci; hatta dasatinib, nilotinib ve bosutinib için de azalmış etkinlik ve artmış direnç ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan en önemlisi, Treonin'in Isolösün'e dönüşümüyle sonuçlanan 315. pozisyonundaki T315I mutasyonudur.

METOD

Bu çalışmaya çeşitli tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tedavisine duyarız kalarak direnç gösteren, klinik açıdan majör moleküler yanıt ya da tam moleküler yanıt göstermeyen 10 adet KML tanılı olgu dahil edilmiştir. Bu olgulardan 3' ü imatinib, 2' si nilotinib, 2' si dasatinib ve 3'ü ponatinib yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Ponatinib yanıtı olmayan olgular, diğer üç TKI' ne de dirençlidir. Bu çalışmanın amacı, TKI'ne yanıtı olmayan 10 olguda, direnç gelişimine neden olabilecek etkenlerden biri olabilecek BCR-ABL1 T315I mutasyonunun hem "allel spesifik oligonükleotid polimeraz zincir reaksiyonu" (ASO-PCR) hem de DNA dizi analizi yöntemleriyle araştırılmasıdır. Bu amaçla ASO-PCR uygun primerler ile konvansiyonel PCR olarak gerçekleştirilmiş, elde edilen PCR ürünleri, agaroz jel elektroforezinde yürütülüp, bant büyüklükleri jel görüntüleme-analiz-dokümantasyon sisteminde yabancı tip ya da mutasyon pozitif olarak değerlendirilmiş, sekans analizi ise klasik Sanger metoduna göre çalışılmış ve nükleotid değişimi analiz edilmiştir.

BULGULAR

Bulgularımıza göre, T315I mutasyonu için analiz edilen 10 olgu hem ASO-PCR hem de DNA dizi analizi sonuçları açısından, yabancı tip; yani negatif olarak değerlendirilmiştir.



IV. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRE BİLDİRİSİ

SONUC

Buna göre analiz edilen KML tanılı olgularda TKI'ne karşı gelişen kemoterapötik direncinin altında yatan nedenin T315I mutasyonu dışında diğer mutasyonlar (Y253F/H, ED255D/K/R/V, M351T, G250A/E, F359C/L/V), bcr-abl aşırı ekspresyonu, ilave kromozomal anomaliler, ilaç geri pompalamayla görevli MDR1 gibi genlerin ekspresyonundaki artış ya da onkojenik sinyal yollarında (Ras, Map Kinaz, JAK/STAT, PI3K) kritik hedef genlerin ekspresyon artışı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar, olgu sayısını arttırarak geliştirmeyi amaçladığımız çalışmamızın ilk bulgularıdır.

ANAHTAR KELİMELELER

Kronik Miyeloid Lösemi(KML),Tirozin Kinaz İnhibitörü(TKI),T315I Mutasyonu,ASO PCR