

BÖLÜM 51

HEMATOLOJİDE GENETİK TESTLER

Veysel Sabri HANÇER¹

Kalıtsal ve genetik hastalıkları birbirinden ayırmak temelde önemli bir durumdur. Kalıtsal hastalıklar Mendel genetiği ile uyumlu, baskın-çekinik karakterlerin söz konusu olduğu ve sonraki nesillere aktarılan hastalıklardır (1). Dolayısı ile, anne ve babanın genotipi çocuklar açısından önemlidir. Genetik hastalık ise daha geniş bir açıya sahip olup, bireyin ebeveynlerinden miras almadığı aleller söz konusu olabilir. Genetik hastalığa sahip bir bireyde, doğumdan önce/sonra de novo veya doğumdan sonra herhangi bir zamanda somatik mutasyonlar ortaya çıkabilir. Hematolojik hastalıklar için de bu iki tanıma dahil olan birçok örnek vardır. Bunları kalıtsal hematolojik ve genetik hematolojik hastalıklar olarak 2 ana gruba ayırabiliriz.

Hücre şekil bozuklukları (herediter sferositozis), hemoglobin hastalıkları (Talasemi, orak hücre anemisi), enzim bozuklukları (G6PD eksikliği, ADAMTS13 aktivite kay-

bı vb), koagülasyon kusurları (Hemofililer), Fanconi anemisi ve konjenital nütropeni gibi hastalıklar kalıtsal hematolojik hastalıklara örnek olarak sayılabilir. Hematogenetik hastalıklarda normal bir hücre birden fazla etken ile çok basamaklı bir süreç geçirerek neoplaziye dönüşür. Bu süreçte ana etken, sonradan kazanılan bazı somatik mutasyonlarla hücre DNA'sında meydana gelen değişikliklerdir. Bu genetik değişiklikler amaca ve ihtiyaca göre farklı yöntemler ile tespit edilebilmektedir. Hastalık ve sağlıktan bağımsız olarak, toplumda sıklığı %1'den fazla olan genetik değişimlere 'polimorfizm', %1'den fazla olanlara ise 'mutasyon' denmektedir. Güncel terminolojide 'mutasyon' yerine 'varyant' terimini kullanmayı tercih etmekteyiz. American College of Medical Genetics and Genomics kurumu varyantları 5 sınıfa ayırmaktadır; Sınıf1: Patojenik Sınıf2: Muhtemel patojenik Sınıf3: Önemi belirsiz varyant (VUS) Sınıf4: Muhtemel zararsız Sınıf5: Zararsız.

¹ Prof. Dr., İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Kliniği vhancer@istinye.edu.tr

Trombofili gibi çoklu gen ve varyant analizi için hangi yöntem seçilmelidir?

- Tek tek veya panel halinde uygulanan bu testler için real time PCR, RFLP, fragman analizi, Sanger DNA dizileme, NGS gibi farklı yöntemler bulunmakta olup, teknik açıdan hiçbirinin diğerine üstünlüğü yoktur. Ekonomik olan seçilebilir.

Somatik varyantlar için hangi yöntem seçilmelidir?

- Onkolojik ve sendromik birçok vaka somatik varyantlar ile ilişkilidir. Patojenik varyant frekansı farklı olabileceğinden dolayı, Sanger dizileme yöntemi tavsiye edilmemektedir. Mutasyon frekansı %0,1 olan numunelerde saptama yeteneği olan Real time PCR kitleri bulunmakla birlikte, Sanger dizileme yönteminde eşik yaklaşık %10'dur.

Array CGH mi ? Kromozom analizi mi?

- Karyotip analizi ile yapısal ve sayısal kromozom anomalilikleri saptanabilmektedir. Ancak küçük boyutlu anomaliler saptanamaz. Array CGH yöntemi yaklaşık 1000 kat daha iyi çözünürlükte sonuç verecektir.

Translokasyon tespiti için FISH yöntemi mi? PCR yöntemi mi?

- İlk istemde ikisinin de talep edilmesi en doğru seçim olacaktır zira klasik kırılım-birleşim noktaları haricinde füzyon gen oluşumu durumunda real time PCR yöntemi yanlış negatif sonuç verebilir. Kantitatif takipte ise real time PCR yönteminin eşik değeri FISH yöntemine göre daha düşük olduğu ve miktar tayininde reel değere en yakın hesaplama imkanını verdiğinden dolayı kullanımı daha uygundur.

Varyant tespiti için tek tek gen hedeflemekten se WES testi uygulamak kesin sonuç verir mi?

- WES testi ile genlerin kodlama yapan ekson bölgeleri ve eksonlara komşu intron dizilerinin bir kısmı dizilenmektedir. Ancak hastalığa ve vakaya göre sonuç alma oranı değişkendir. Örneğin bu oran kalıtsal bir hastalık için bireyin yalnızca kendisine uygulandığında, kendi ile birlikte anne ve babasına WES testi uygulanmasından düşüktür. İnsan genomunda kodlama yapmayan bölgelerin oranı %98,5'dir. Bu büyük bölgede birçok düzenleyici dizi bulunmakta olup, bu bölgelerdeki varyantlar WES ile saptanamaz. Bu durumda tüm genom dizileme (WGS) testi önerilir. Somatik varyant tespitinde ise, WES den ziyade çok sayıda gen içeren geniş bir panel halinde NGS ile varyant tespiti daha makuldür. WES, kapsam düşüklüğünden dolayı frekansı düşük somatik varyantları saptayamayabilir.

KAYNAKLAR

1. Morrison PJ. Learning And Improvement In Hereditary Diseases. Ulster Med J 2016; 85: 118-121.
2. Chattoo S. Inherited blood disorders, genetic risk and global public health: framing 'birth defects' as preventable in India. Antropol Med 2018; 25: 30-49.
3. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405-424.
4. Lee EYHP, Muller WJ. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010; 2(10): a003236.
5. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. Cell Physiol Biochem 2018; 51 :2647-2693.