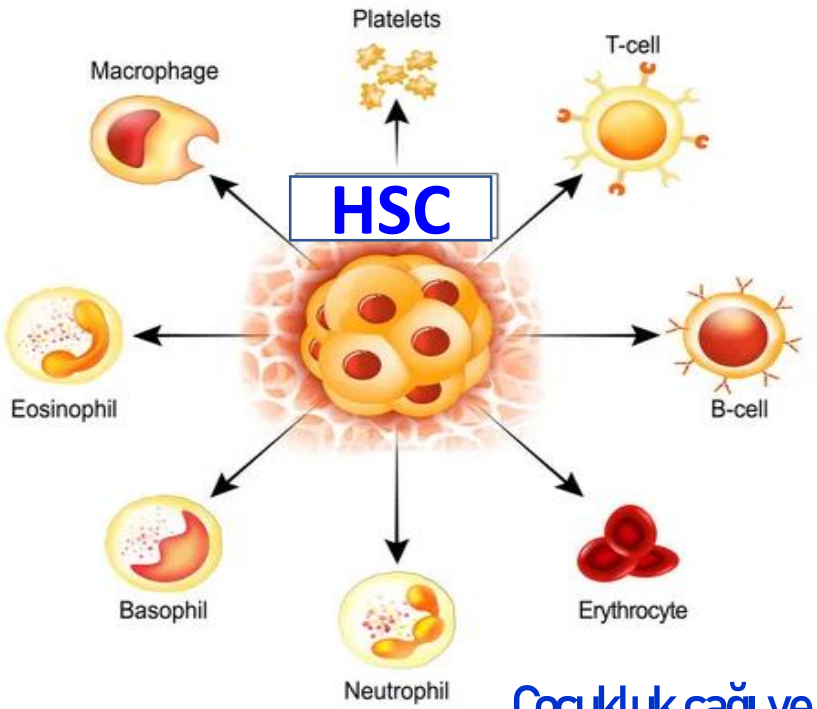
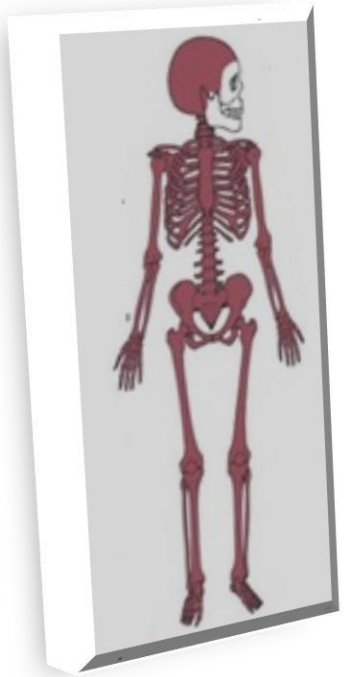
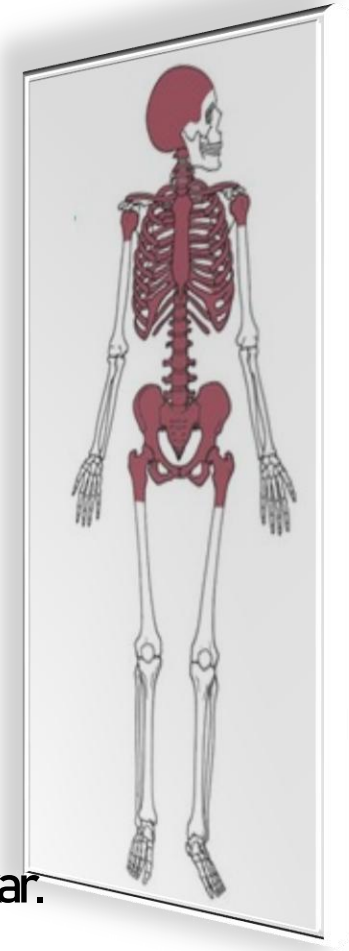
Yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin kan kanserleri riski üzerindeki etkisi

Prof Dr Sevgi Kalayoğlu Beşışık

Hema (Yunanca; kan) poiesis (Yunanca; yapım)



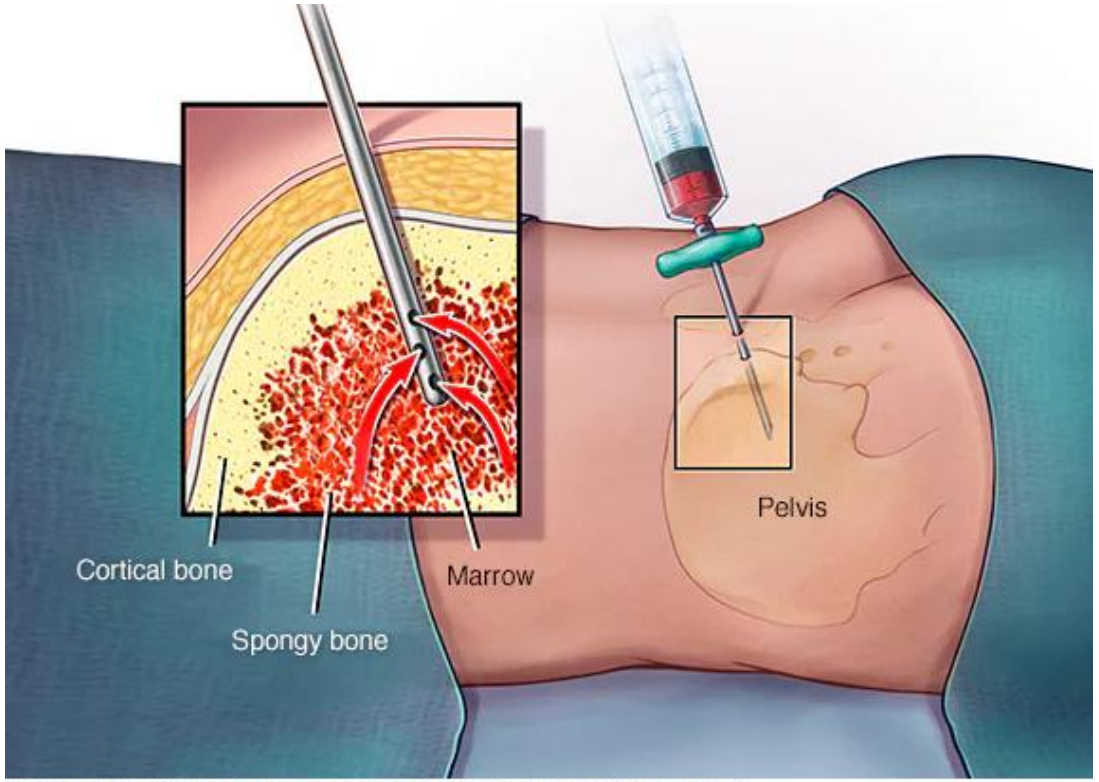


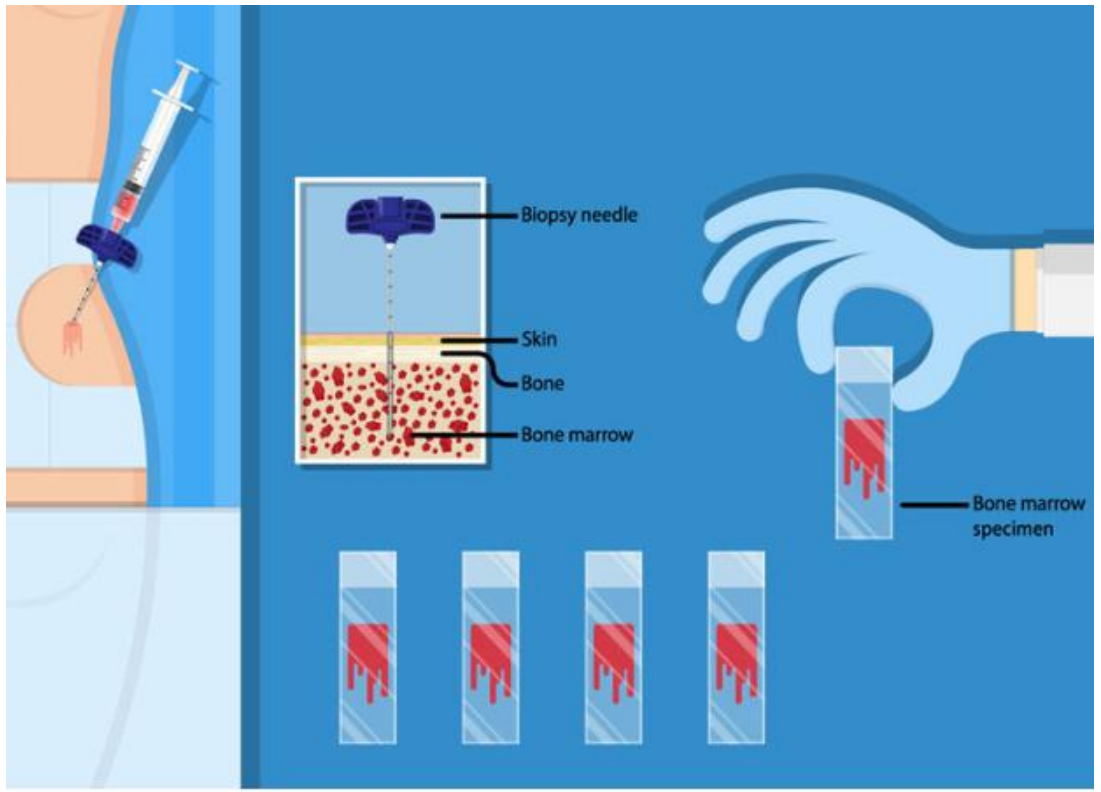


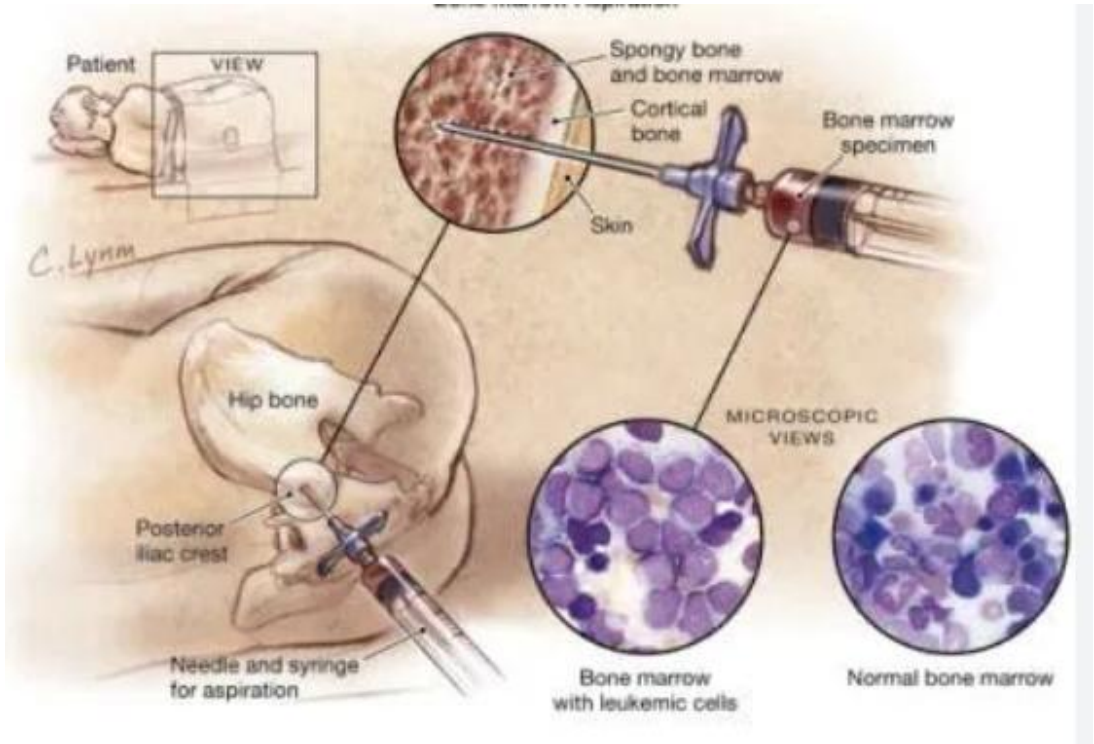
Çocukluk çağı ve erişkin yaşamda kan yapımı sadece kemik iliğindedir.

Bebeklerde kemik iliği tamamı hematopoetiktir; giderek yaşla yağ dokusu ortaya çıkar.

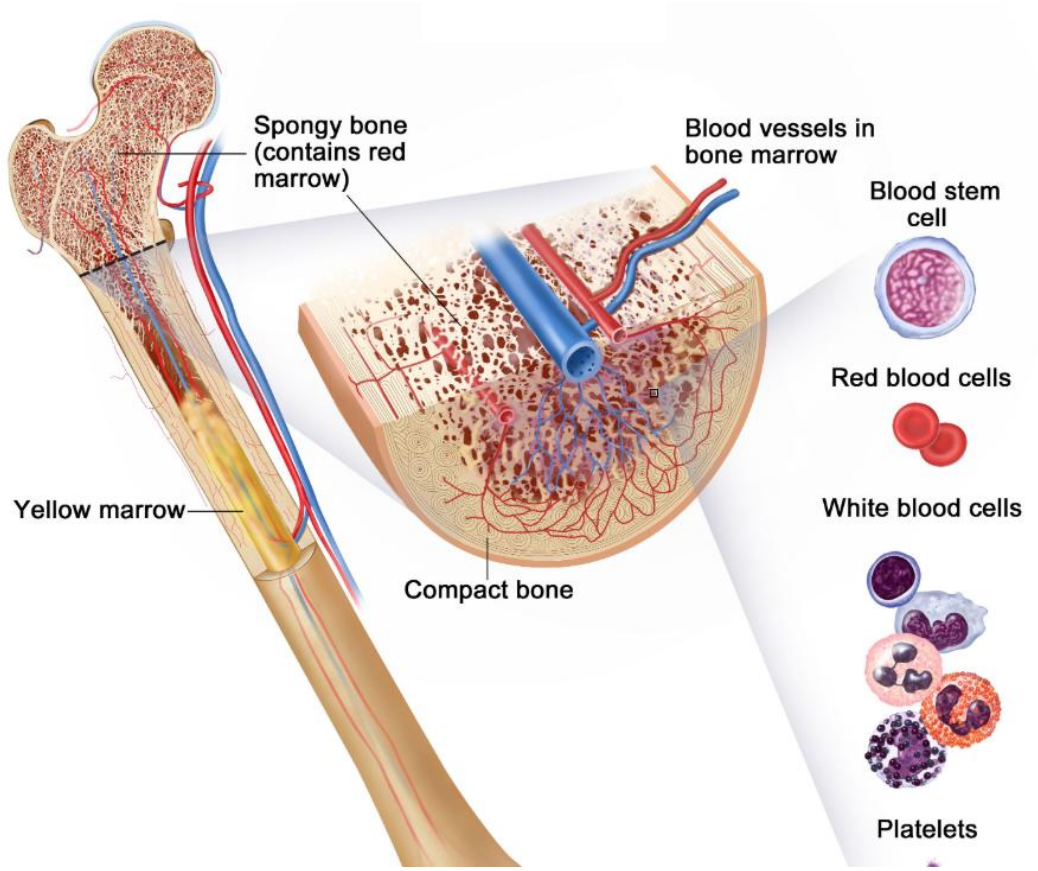
Erişkin yaşta hemaopoetik ilik femur ve humerusun proksimal uç bölgeleri ile sınırlıdır.

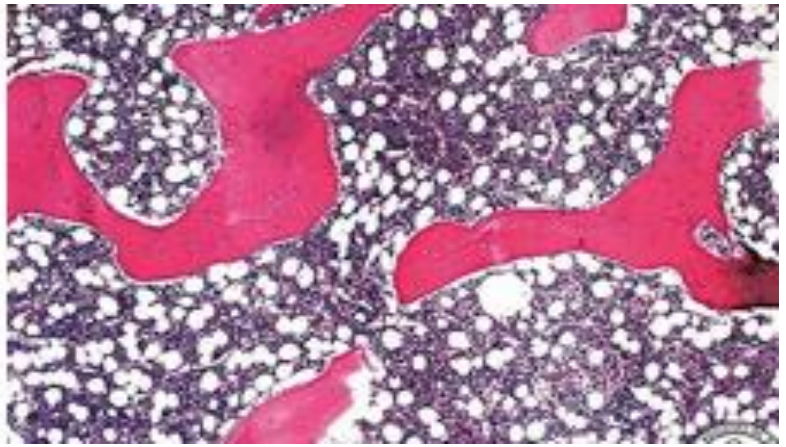

Cortical bone
Spongy bone
Marrow
Pelvis

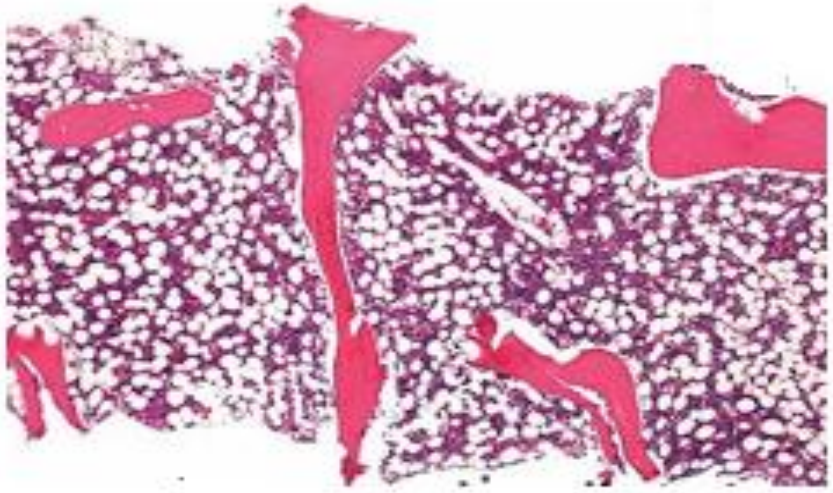

Biopsy needle
Skin
Bone
Bone marrow
Bone marrow specimen


Patient
VIEW
Spongy bone and bone marrow
Cortical bone
Bone marrow specimen
Skin
C. Lynn
Hip bone
MICROSCOPIC VIEWS
Posterior iliac crest
Needle and syringe for aspiration
Bone marrow with leukemic cells
Normal bone marrow

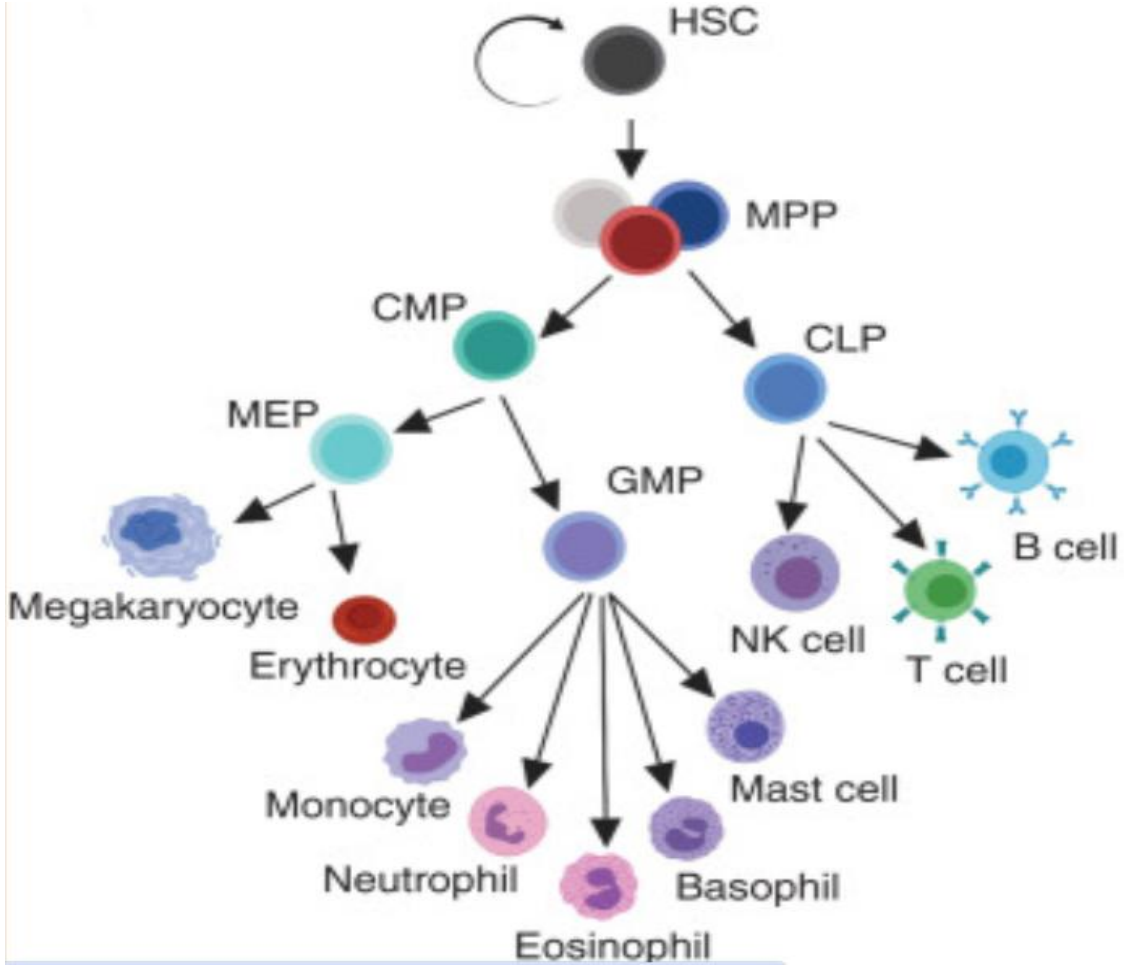



Spongy bone
(contains red
marrow)
Blood vessels in
bone marrow
Blood stem
cell
Red blood cells
White blood cells
Platelets
Yellow marrow
Compact bone



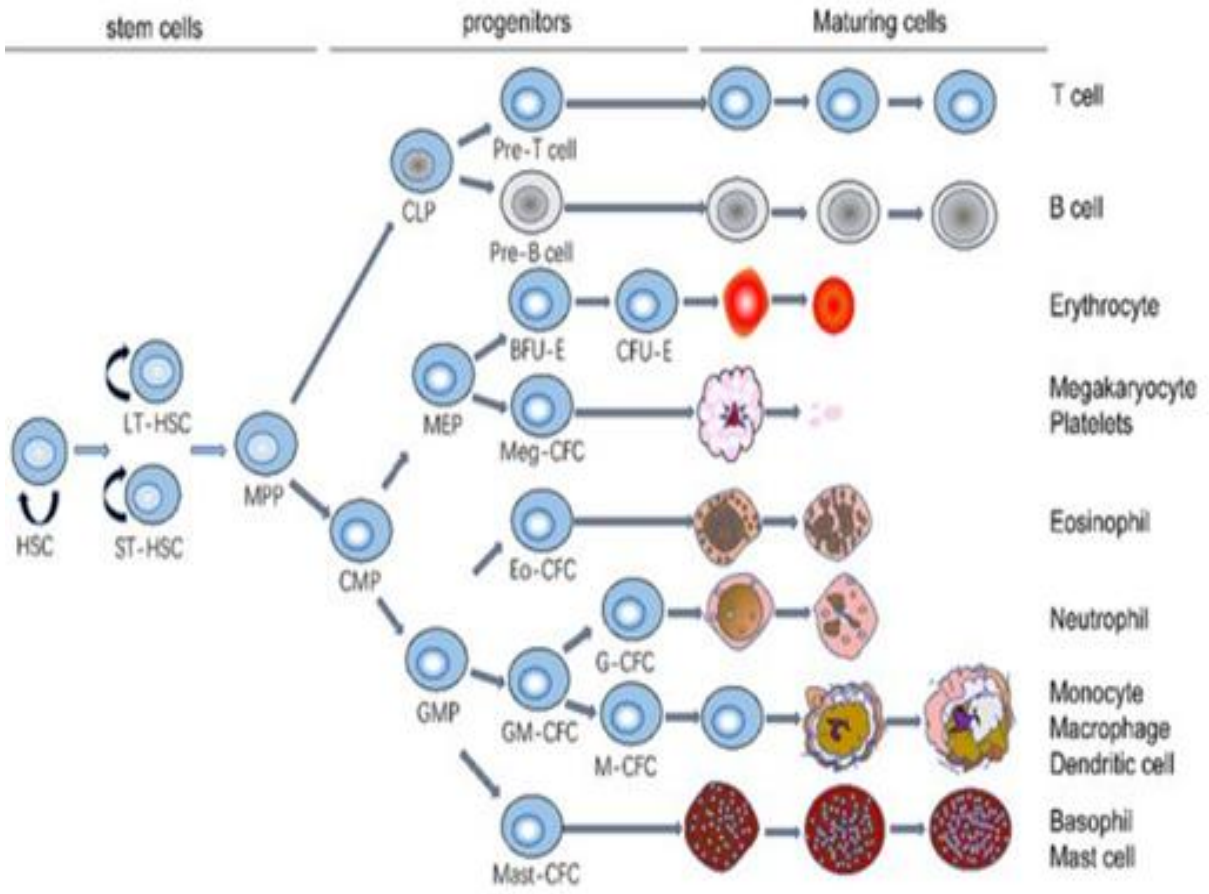


Hematopoez, hematopoetik stem cell (HSC) kökenli üretimdir



- HSC multipotent özelliği doğrultusunda yaşam boyu hematopoezi idame ettiren hücrelerdir.
  - **Kendini yineler veya**
  - **Farklılaşarak kan hücreleri üretimine döner.**
- HSC az sayıdadır. (**kemik iliği toplam mononükleer hücrelerin ≈ % 0.01–0.2**)

HSC’in hematopoeze yönlenmesi sınırlıdır



HSC en «kıdemli» hücredir.

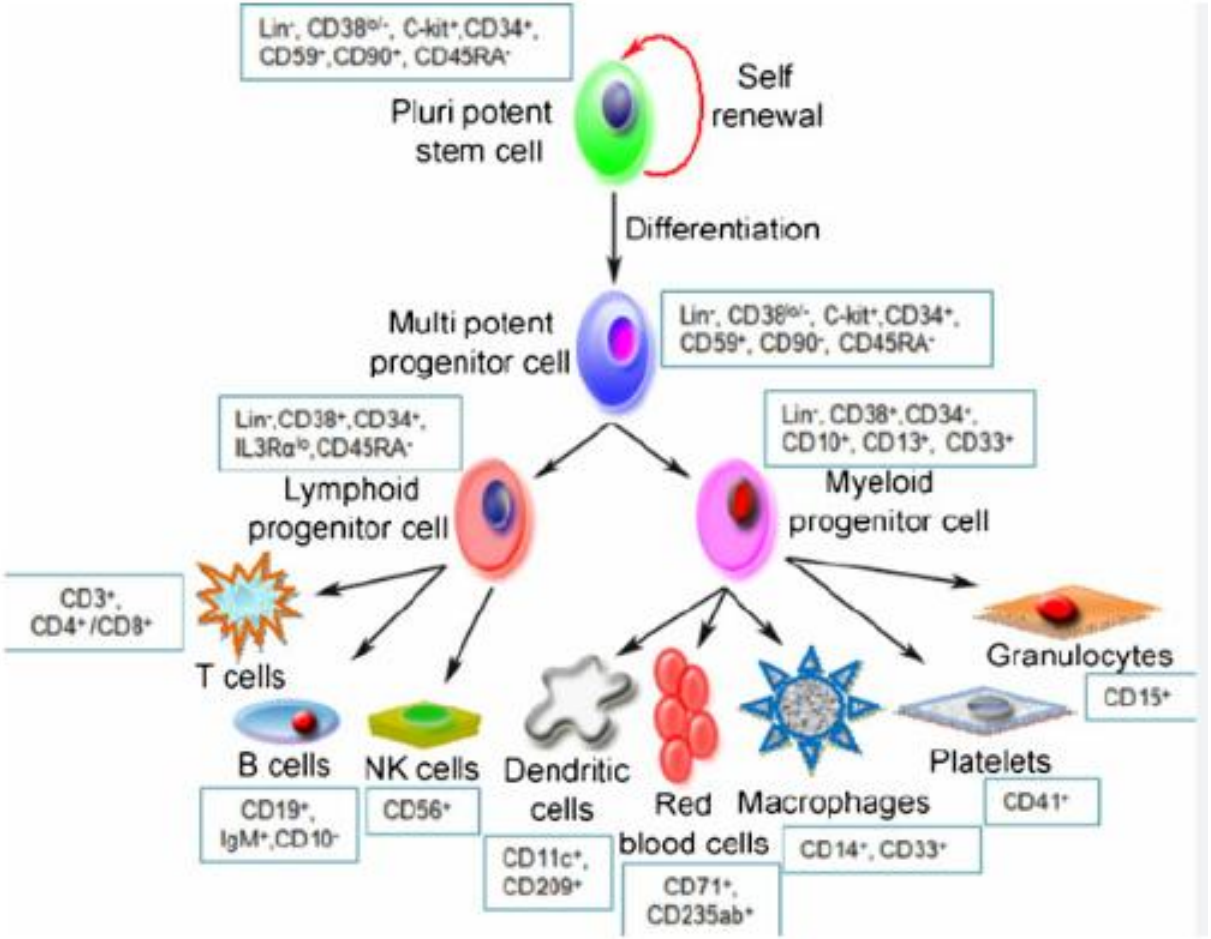
Dizi hücrelerini oluşturacak öcüllere dönebilir.

Ancak genellikle sessize alınmış gibidir; nadiren bölünür.

Bu özellik «dormancy» olarak betimlenir,

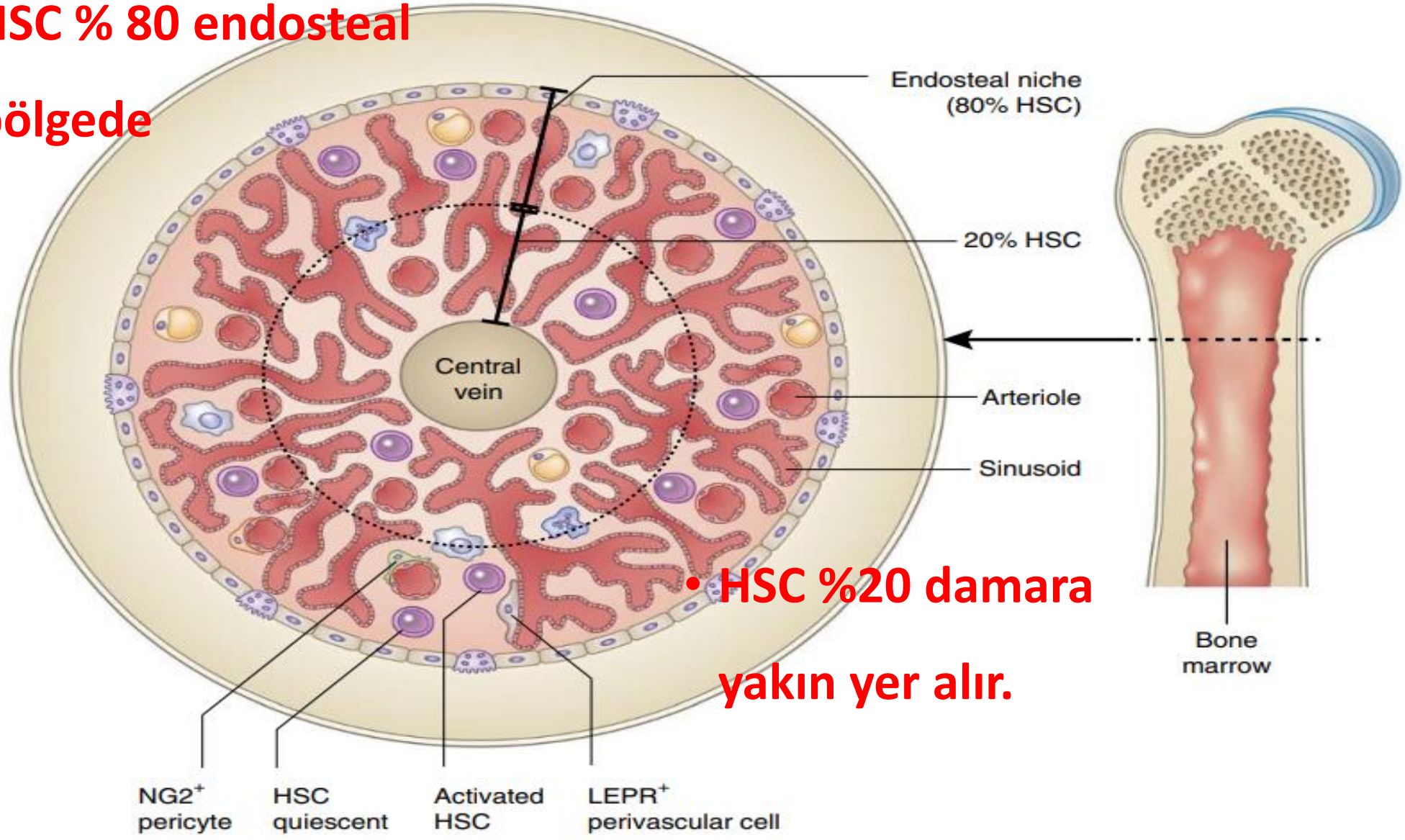
- sık replikasyon ile gelişecek DNA mutasyonlar
- sürekli proliferasyon özelliğinde gelişebilecek tükenmişliğe karşı koruyucudur.

Hematopoez dinamiktir.



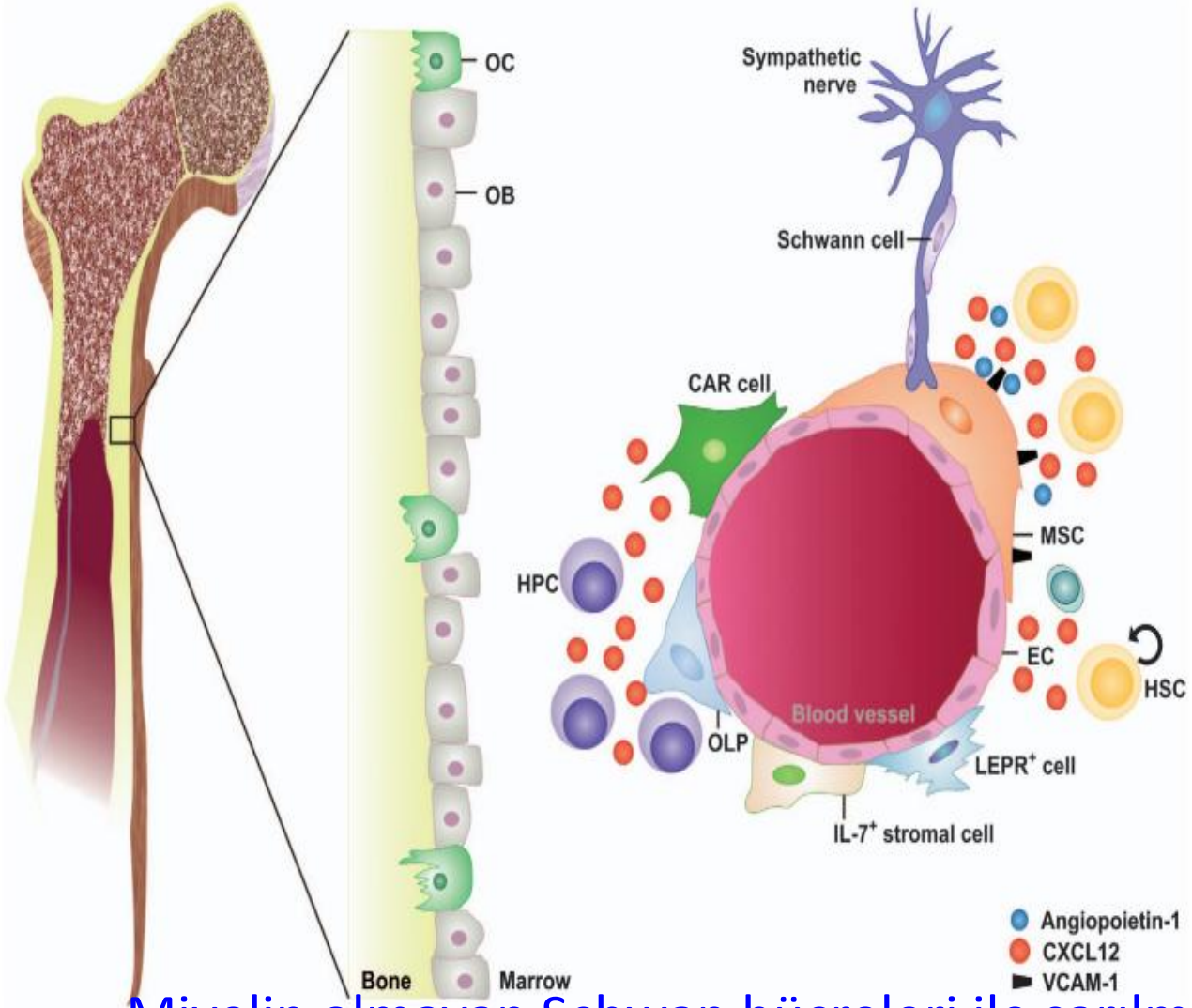
- Hematopoez sabit derecede dinamiktir.
- Reseptörleri aracılığı ile olgun hücrelere **adaptasyon yanıtı** verebilir. (**acil hematopoez**)
  - Kayıplar sırasında (infeksiyon, kanama, toksisite ve metabolik sorunlar) HSC hızla farklılaşmaya dönebilir.

- **HSC % 80 endosteal bölgede**



- **HSC %20 damara yakın yer alır.**

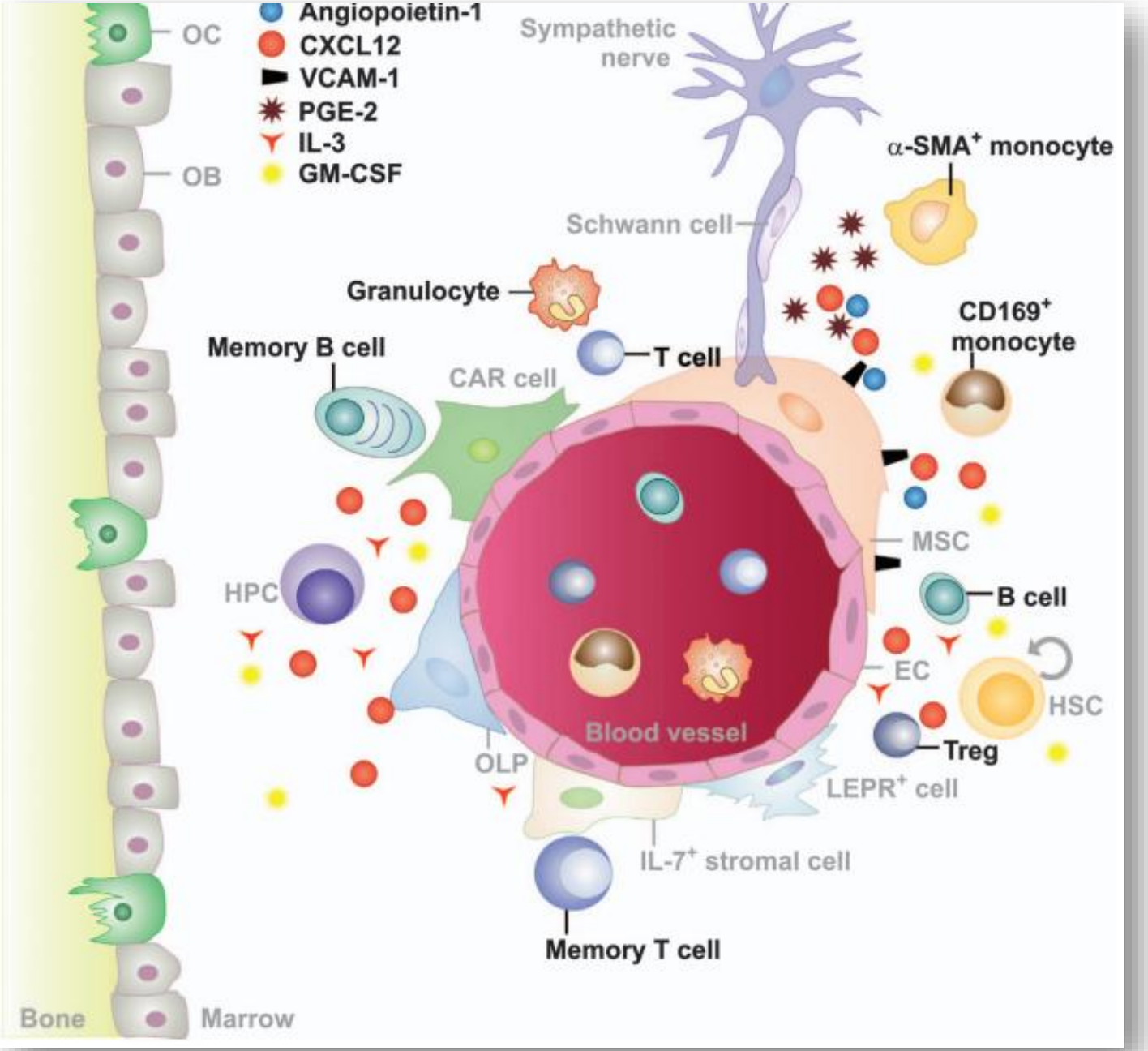
HSC ve niş



Çok sayıda hücresel elemanlardan oluşur

- osteoklastlar (OCs),
- osteoblastlar (OB),
- kemik progenitor hücreleri (OLPs),
- endotel hücreleri (ECs),
- mezenkimal stem/stromal hücreler (MSCs),
- CXCL12 yoğun hücreler ağ hücreleri (CAR)
- leptin reseptör (LEPR)-positif hücreler

Miyelin olmayan Schwan hücreleri ile sarılmış sempatik sinir lifleri ile sinir iletimi sağlanır

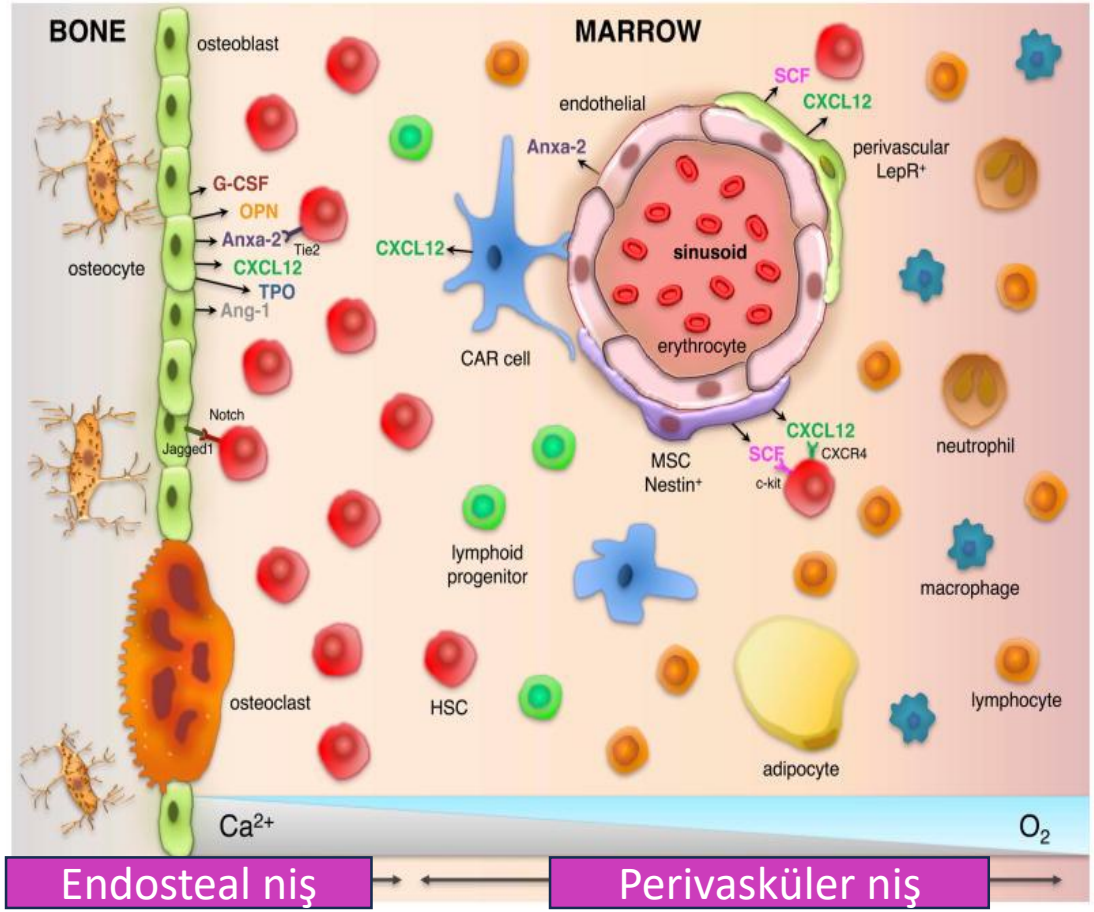


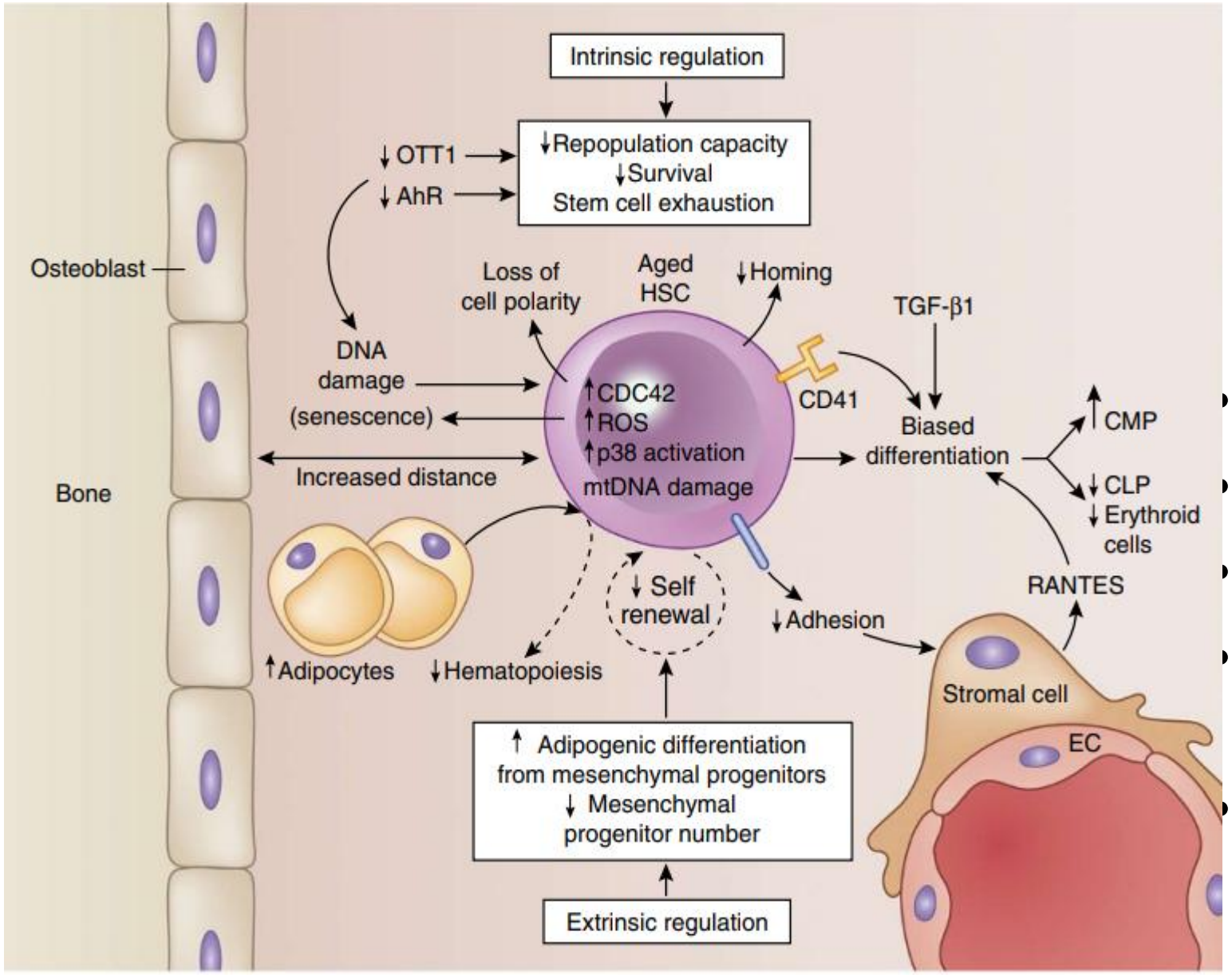
İmmun niş

- Kemik iliği mikroçevresinde bulunan bağışıklık hücreleri immun nişi oluşturur.
- HSC'lerin stabil üretim ve acil hematopoeze geçişleri IL-3, GM-CSF ile yönlendirilir.
- Ayrıca bağışıklık hücreleri dolaylı olarak örneğin PG2 aracılı MSC'de CXCL12, angiopoietin-1 ve VCAM-1 ekspresyon artışı sağlayarak HSP'i yönlendirir.

HSC'in kemik iliğinde yerleşik kalması özelleşmiş «nişler» ile mümkündür.

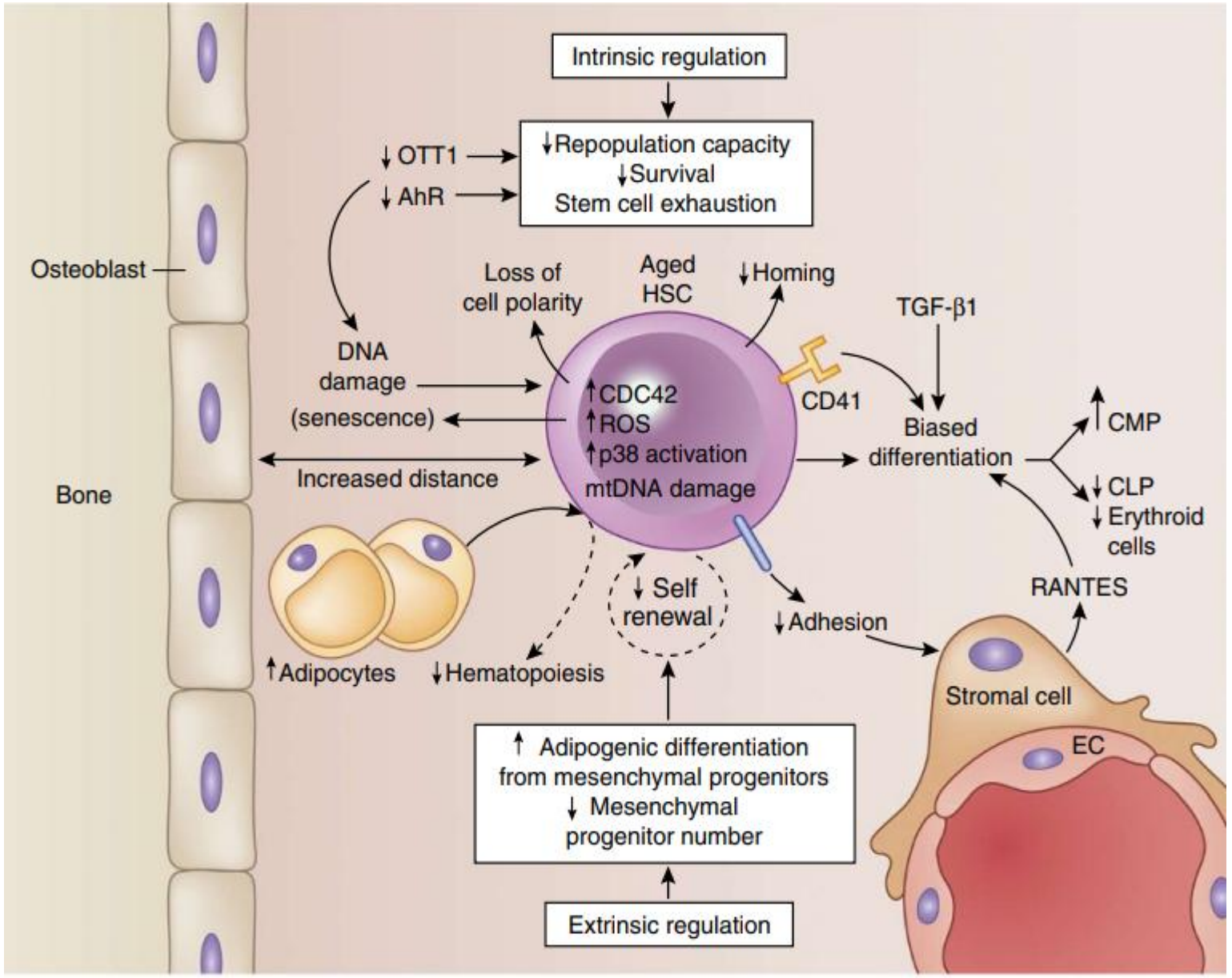
- Endosteal niş: kemik ilişkili hücreler bulunur.
- Osteoblastlar miyelopoezi destekleyen başlıca hücrelerdir.
  - Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF),
  - Osteopontin (OPN),
  - Annexin-2 (Anxa2),
  - Thrombopoietin (TPO) ve
  - Angiopoietin-1 (Ang-1) salgılarlar.
- HSC'lerin kendini yenilemesi veya farklılaşmasını osteoblast, nestin+ MSC ve perivasküler hücrelerce salınan faktörler etkiler: SCF ve CXCL12, O2 basıncı ve Ca++ farkı





Yaşlanma ile HSC'de değişiklik

- Kendini yineleme↓
- Hücre yönlenmesi ↓
- Yerleşme/yamanma ↓
- Kemik yüzeye yakınlık ↓
  - dormancy ↓
- Miyeloid seriye yönlenme↑



Yaşlanma ile HSC'de değişiklik

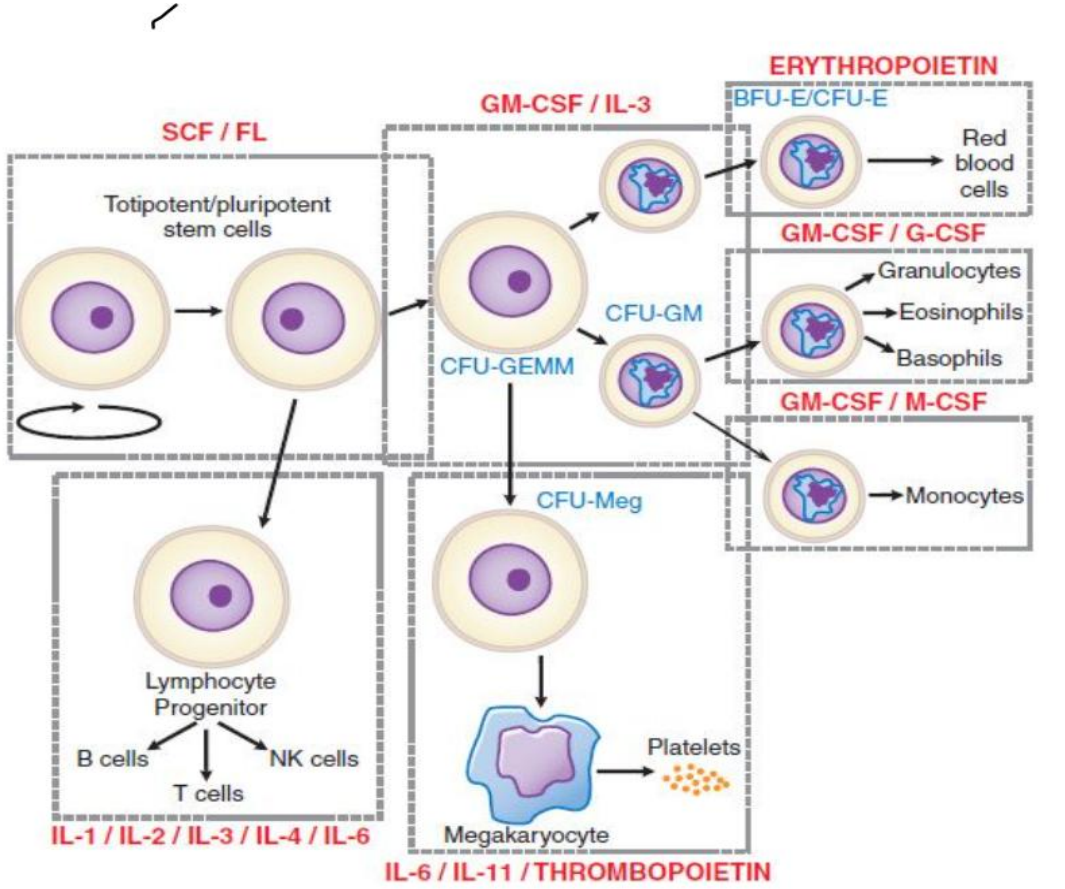
Hücre içi

- ROS ↑→ DNA hasarı
- SC tükenmişliği
- HSC kitlesel ↓
- HSC yaşam süresi ↓

Hücre dışı

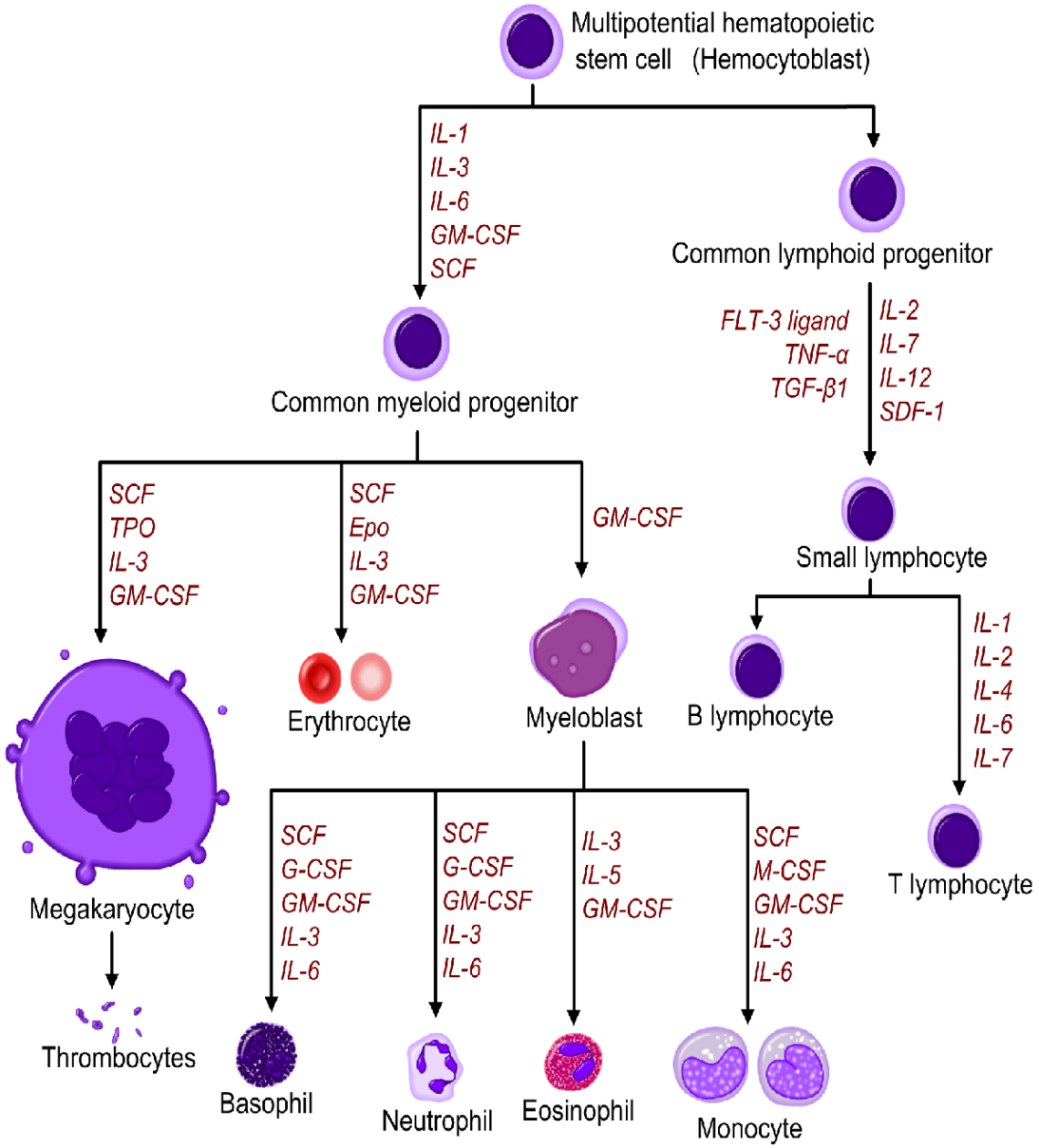
- Adezyon ↓
- Yağ hücresi ↑

Hücre serilerine farklılaşma hematopoetik büyüme faktörleri etkisi altındadır.



Büyüme faktörleri glikoprotein hormonlardır.

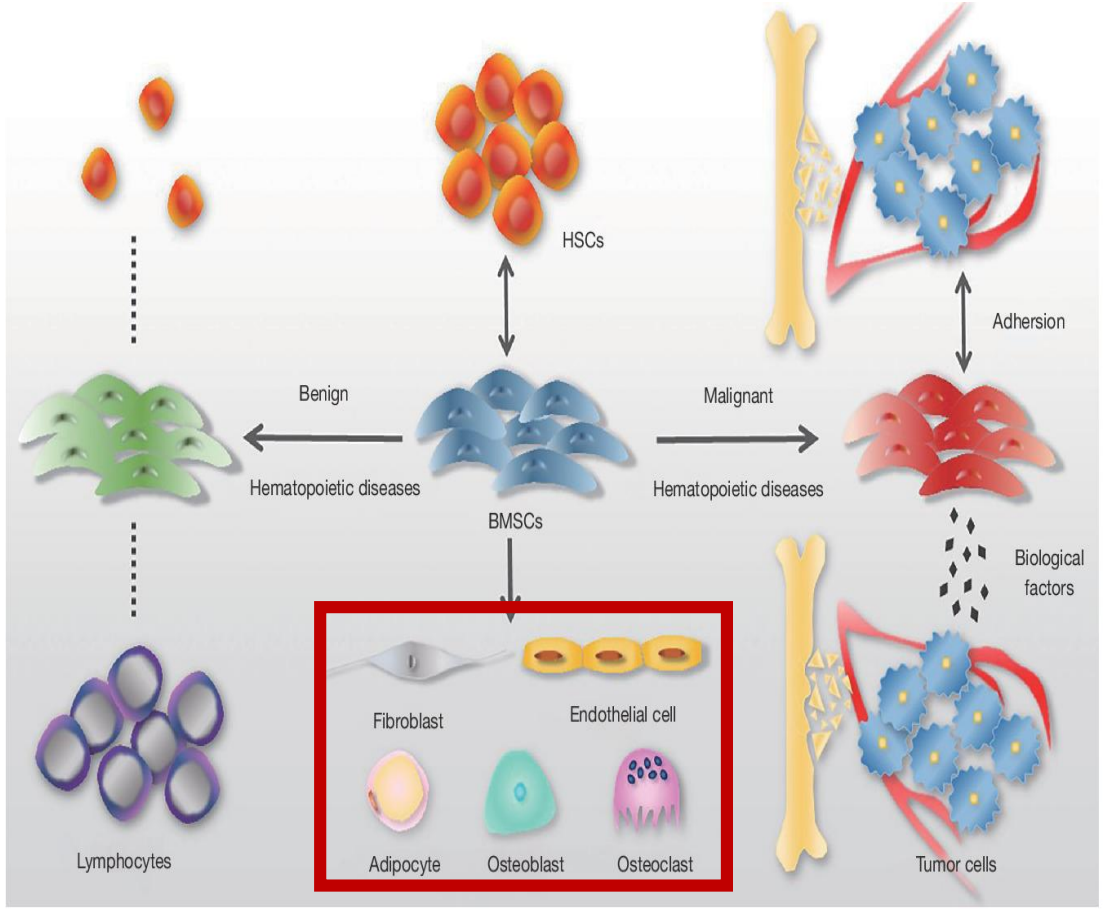
- Çok düşük konsantrasyonda etkilidirler.
- Etkileri çok yönlüdür; çoğalma, farklılaşma, olgunlaşma, aktivasyon, apoptozdan koruma



Hematopoetik büyüme faktörleri hiyerarjik etkilidir.

- Genellikle birçok hücre serisini etkiler.
- Genellikle sinerjist veya etki artırıcıdırlar.
- Sıklıkla normal hücreye etki gibi neoplazik hücreye de etkirler.

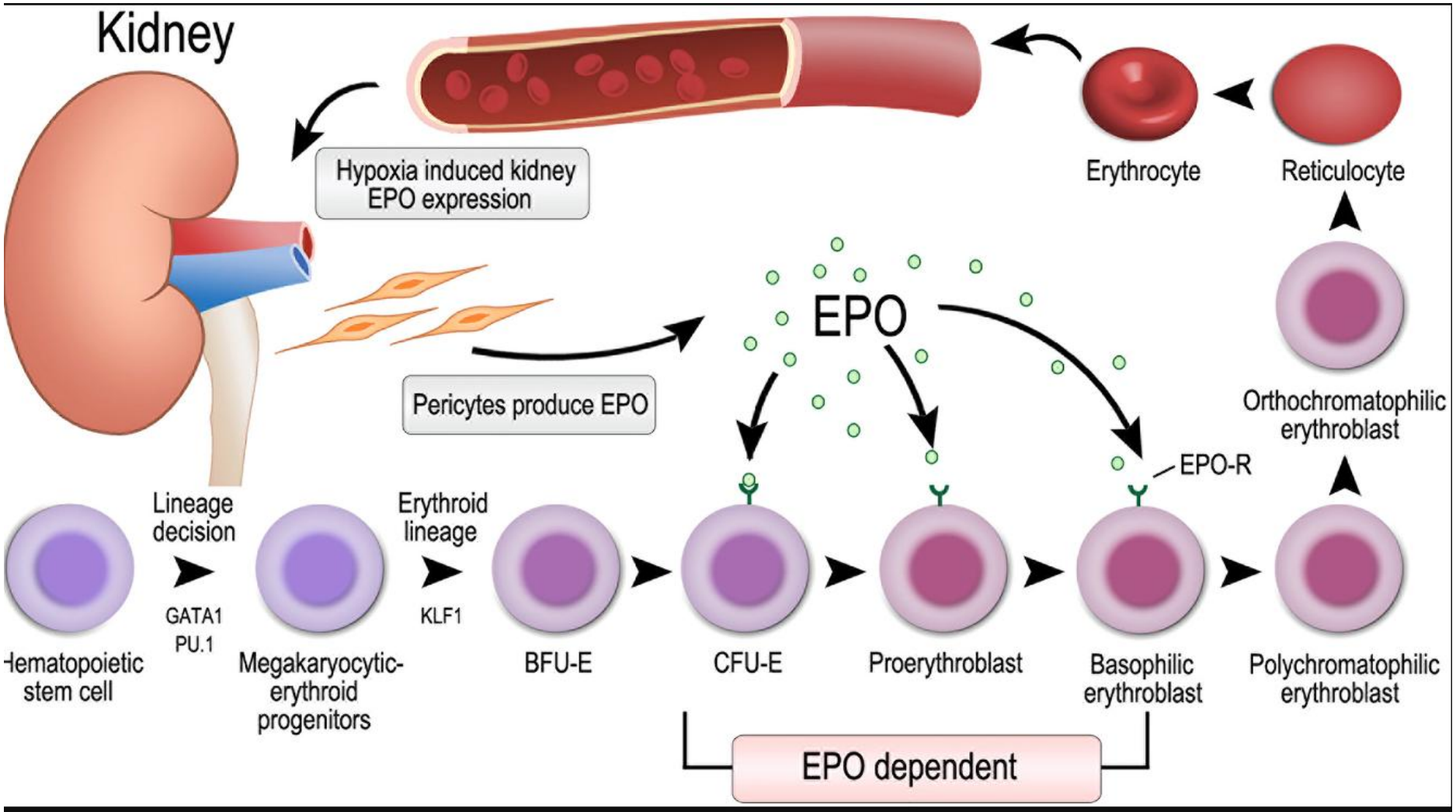
Hematopoetik büyüme faktörlerinin başlıca yapım yeri stroma hücreleridir.



Kemik iliği stroma hücreleri dışında yapılan büyüme faktörleri

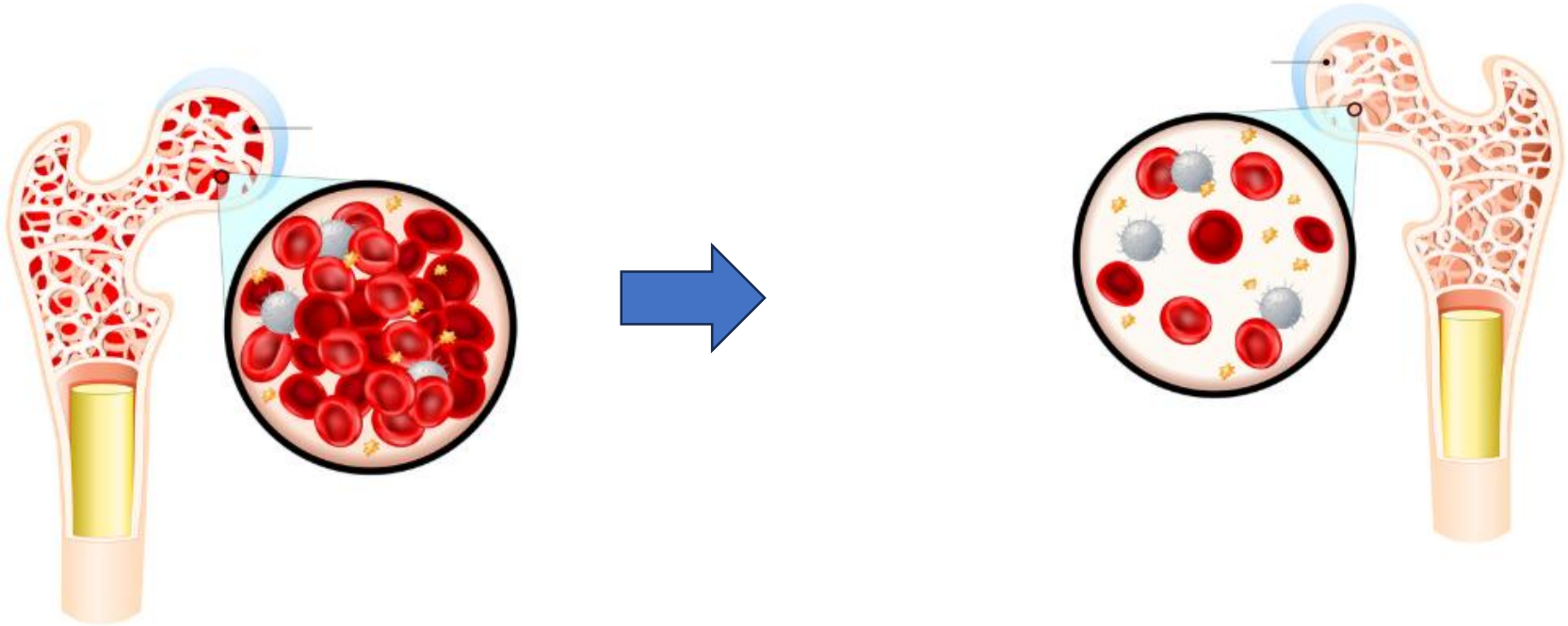
- Eritropoetin: böbrekte yapılır.
- Trombopoetin: karaciğerde yapılır.

Böbrekte peritubuler hücreler eritropoetin üretir



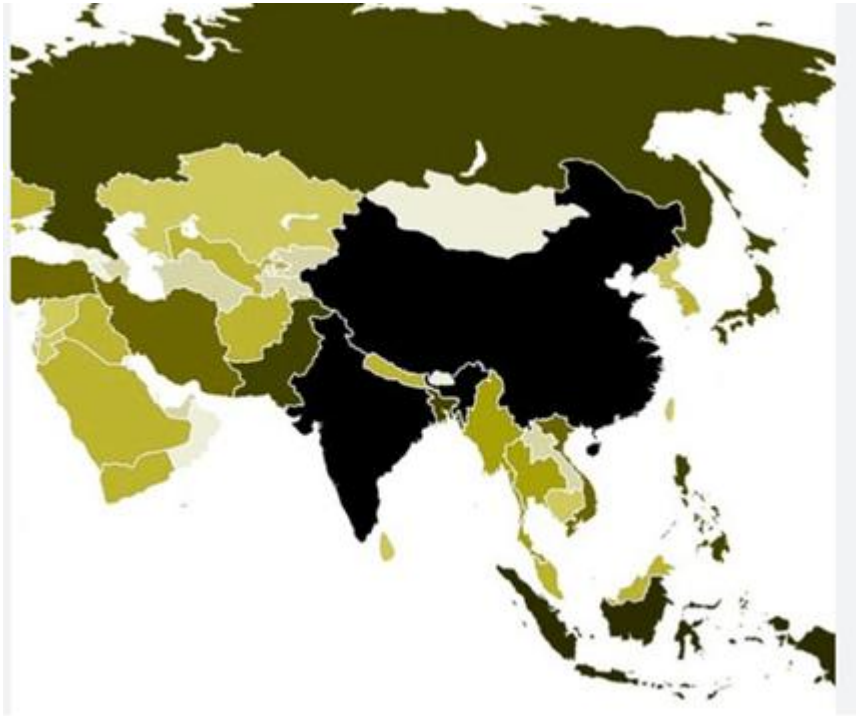
Aplastik anemi

- Yeteri kadar veya hiç yeni hücre üretememesi durumudur. olan, fonksiyonunu tam icra edemeyen manasına gelir



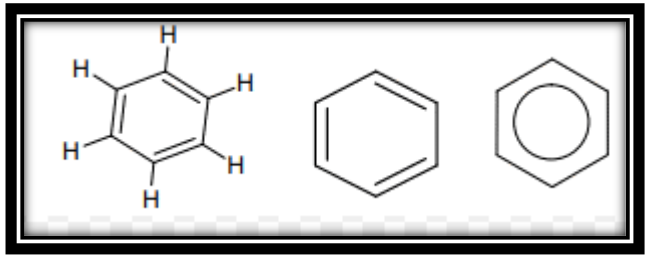
Aplastik anemi nadir hastalık grubundadır

- 2 – 3 olgu / 1000000/yıl, Asya toplumunda x3 ↑
- Genç yaş (ortanca yaş 20) ve 60'lı yaşlarda görülme sıklığı ↑
- benzene ve böcek öldürücülere maruziyet
- İlaçlar: kromafenikol, karbamazepin, valproik asit vd.
- Gebelik
- Viral infeksiyonlar



Asya toplumunda böcek öldürücüler dışında hayvanlar ve kısırlaştırma ilaçları da sorumlu ?

Benzen



- **Benzin ve diğer yakıtların bir bileşeni**
- **Birçok ev temizleyicisi ve endüstriyel temizleyici ürününde bulunabilir.**
- **Sigara dumanı benzen içerir.**
- **Bazı ilaçların yapımında kullanılır.**
- **Petrol rafinerilerinde, solvent üretiminde ve plastik, kauçuk ve diğer polimerlerin yapımında kullanılır.**
- **Boya üretiminde kullanılır.**

Solunum yolu, deri ve sindirim sistemi yoluyla vücuda girer.

- **Kısa süreli maruziyet**: solunum yolu tahrişi, baş dönmesi, baş ağrısı ve bilinç kaybına neden olabilir.
- **Uzun süreli maruziyet**: kanser, anemi, lösemiye neden olabilir.

Benzen ve aplastik anemi ve Prof Dr Muzaffer Aksoy



- 1960'lı yıllarda benzenin sağlık üzerine etkilerini araştırmaya başlamıştır.

blood®

Volume 44, Issue 6, December 1974, Pages 837-841



Article

Leukemia in Shoe-Workers Exposed Chronically to Benzene

Muzaffer Aksoy, Şakir Erdem, Günçağ DinÇol

Section of Hematology, Internal Clinic of Istanbul Medical School, Capa, Istanbul, Turkey.

Benzen ve hematolojik toksisite Ve Prof Dr Muzaffer Aksoy

- **1977:** ABD'de "Havaya karışabilen benzenin en aza indirilmesi" amacıyla açılan davada

ABD Çalışma Bakanlığı İşçi Sağlığı ve Güvenliği Dairesi (OSHA) aldığı kararı petrol, deterjan, plastik, çelik sanayi dallarının temsilcilerine karşı bilim tanığı olarak savunma

Ve başarı

- **İşyerlerinde havaya karışan benzenin MAC düzeyinin 10 pmm'den 1 ppm'ye düşürülmesine (6 ay içinde) karar verildi.**
- Türkiye'de ise ?



Benzen ve hematolojik toksisite Ve Prof Dr Muzaffer Aksoy

- **1987:** Amerikan CRC-Press'in çağrısıyla benzenin karsinojen etkisi üzerine "Benzene Carcinogenicity" adlı kitabın 2 bölümünün yazarlığı ve editörlüğü

Benzen ve hematolojik toksisite Ve Prof Dr Muzaffer Aksoy

«Benzene bağlı ortaya çıkan toksik hemopatilerin aplastik anemiye ve özellikle lösemiye neden olmaktadır»

«**benzen intoksikasyonu» bir meslek hastalığı** olarak kabul edildi



. www.talasemifederasyonu.org.tr 2. Nursel Duruel, Prof. Dr. Çiğdem Altay, Prof. Dr. Orhan Ulutin (2005).

Lösemi

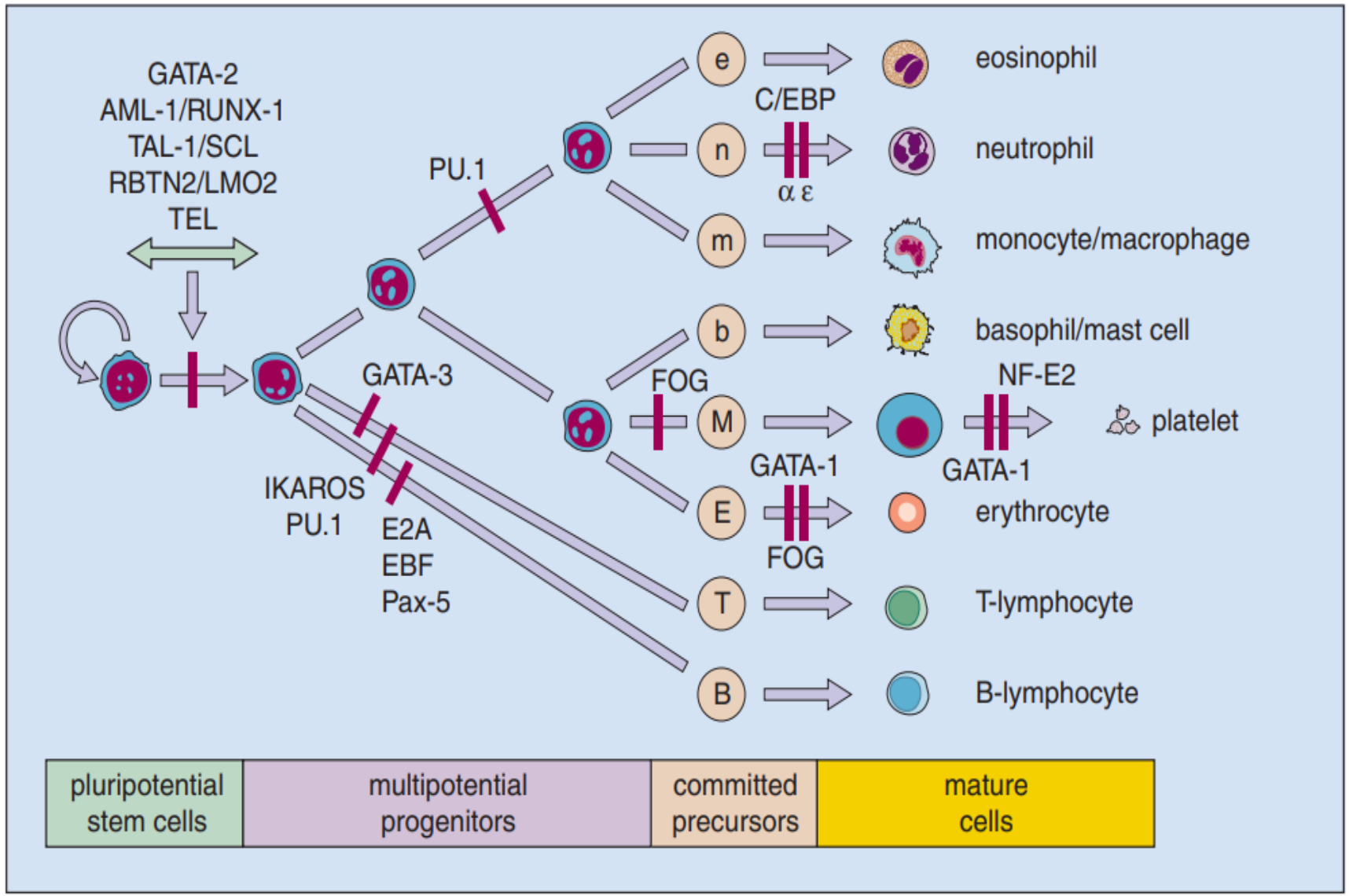
- LEUK (**EMİA**),

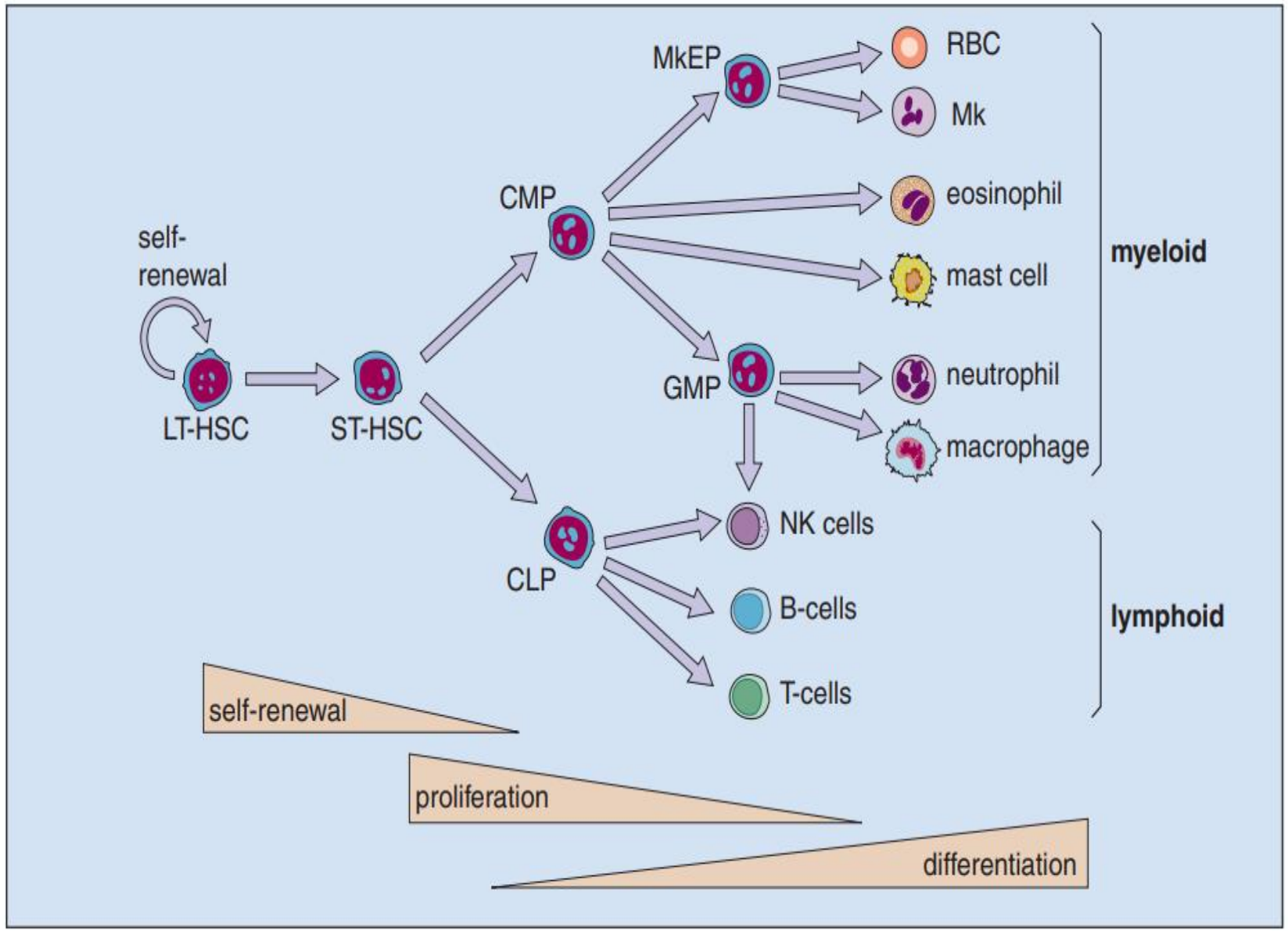
Kanda lösemi hücresi bulunması

Lenfoma

- LENF (**OMA**),

Lenfoid dokunun kitlesel neoplazmı


GATA-2
AML-1/RUNX-1
TAL-1/SCL
RBTN2/LMO2
TEL
PU.1
GATA-3
IKAROS
PU.1
E2A
EBF
Pax-5
e
C/EBP
eosinophil
n
α ε
neutrophil
m
monocyte/macrophage
b
basophil/mast cell
FOG
M
NF-E2
platelet
GATA-1
GATA-1
E
erythrocyte
FOG
T
T-lymphocyte
B
B-lymphocyte
pluripotential stem cells
multipotential progenitors
committed precursors
mature cells


MkEP
RBC
Mk
CMP
eosinophil
self-
renewal
mast cell
myeloid
GMP
neutrophil
macrophage
LT-HSC
ST-HSC
NK cells
CLP
B-cells
lymphoid
T-cells
self-renewal
proliferation
differentiation

Akut lösemi

erken miyeloid veya lenfoid öncüllerin

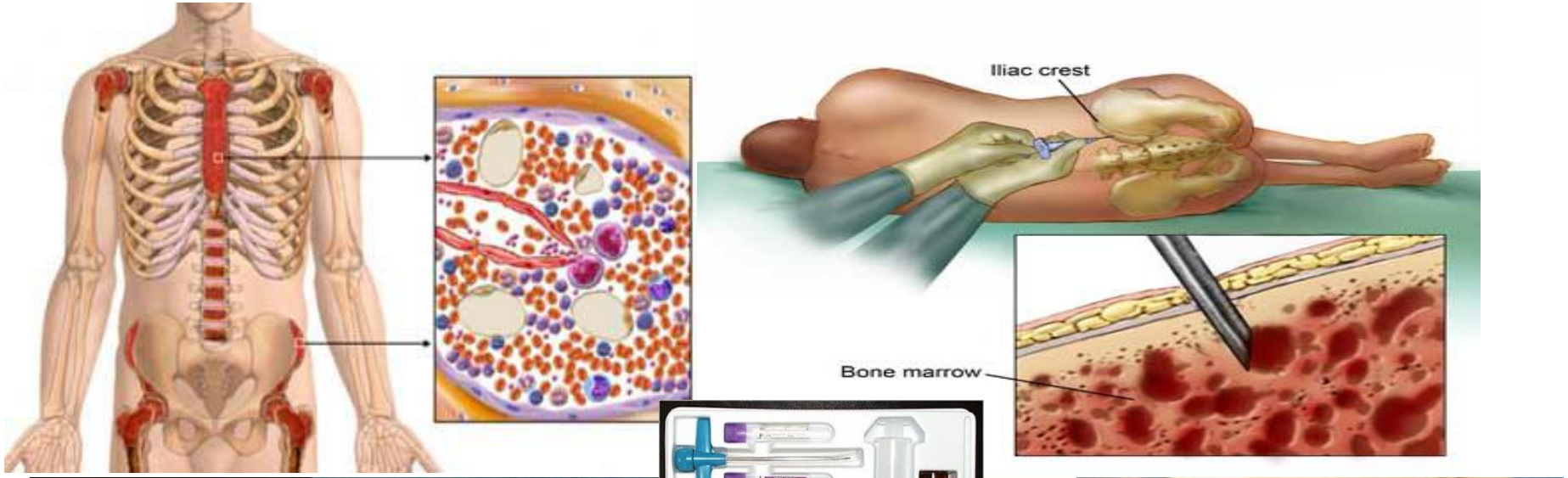
kemik iliği, kan veya diğer dokularda birikmesidir.

Erken öncül tek bir hücrede somatic mutasyon veya mutasyonlar vardır.

Doğrudan ya da bir takım hastalıkların seyrinde ikincil kanser olarak gelişir.

Kemik iliğinde blast (olgunlaşmamış genç hücre) sayısı artmıştır.

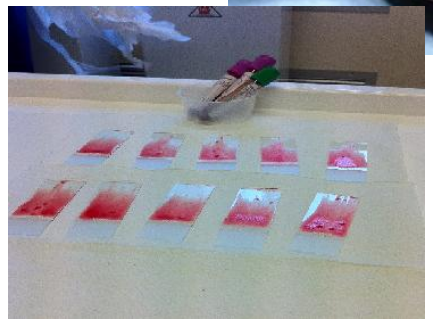
Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi





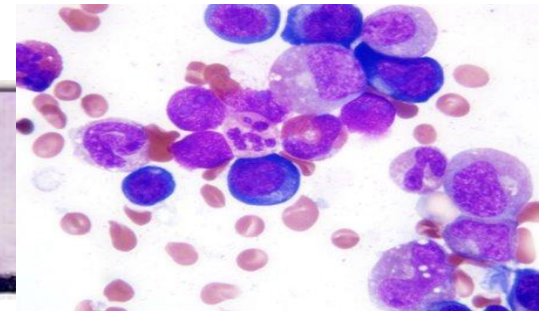






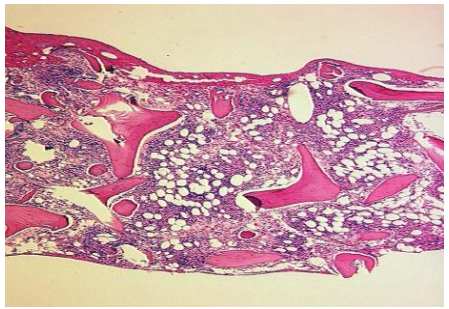
Ke  celemesi





- Aspirasyon; yayma
- Biyopsi; patolojik değerlendirme

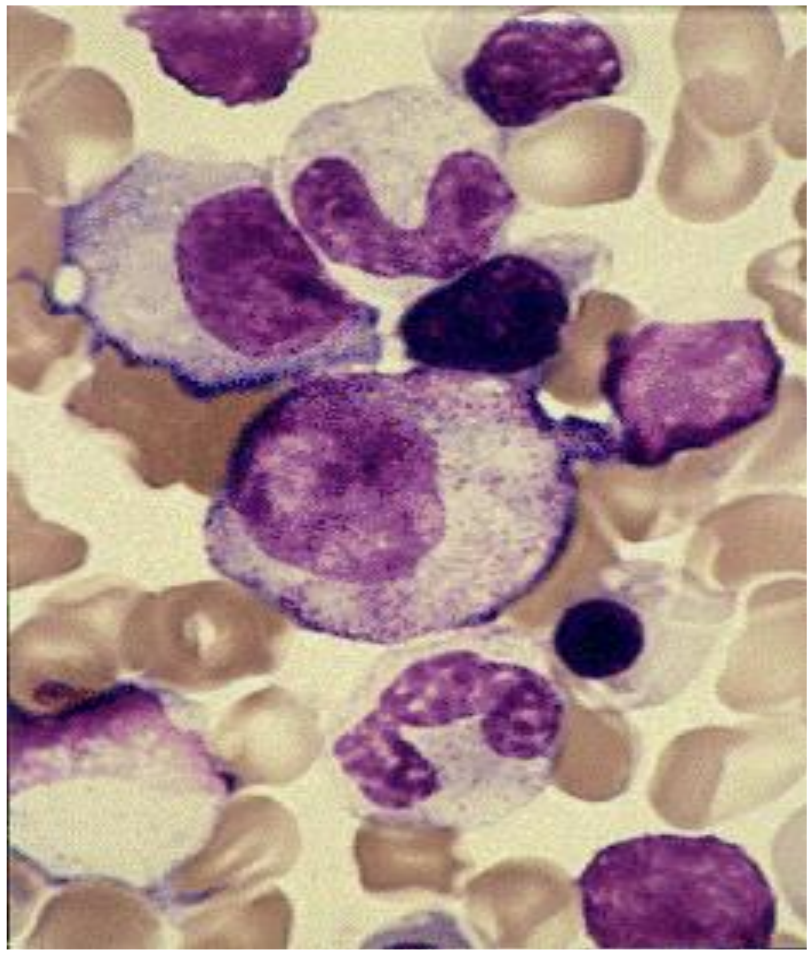




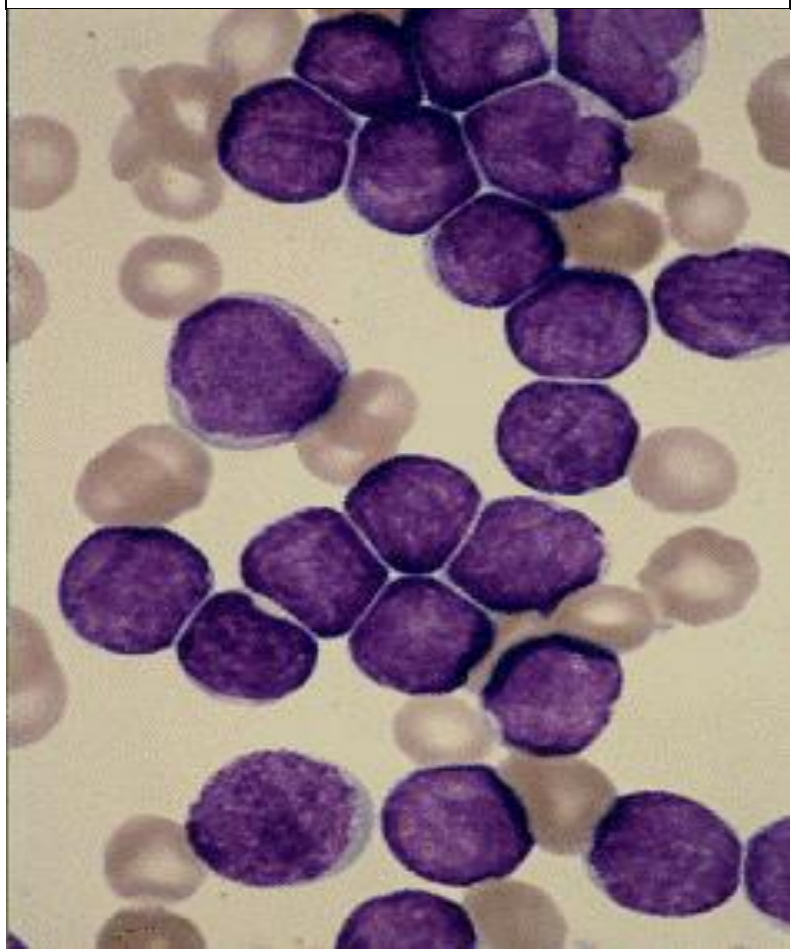
- Flow cytometry
- Konvansiyonel karyogram
- PCR, FISH, genom analizi



Normal kemik iliği



Kİ’de akut lösemik infiltrasyon



Dokuda lösemik infiltrasyon;



Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL)

- **WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, 5th edition: B-cell lymphoid proliferations and lymphomas.**

Mature B-cell neoplasms	
Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations	
Monoclonal B-cell lymphocytosis	
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma	

KLL görülme olasılığı yaşla birlikte artar

- Ortanca yaş 70 – 72
- E:K: 2:1
- USA'da her yıl 100.000'de 6.3

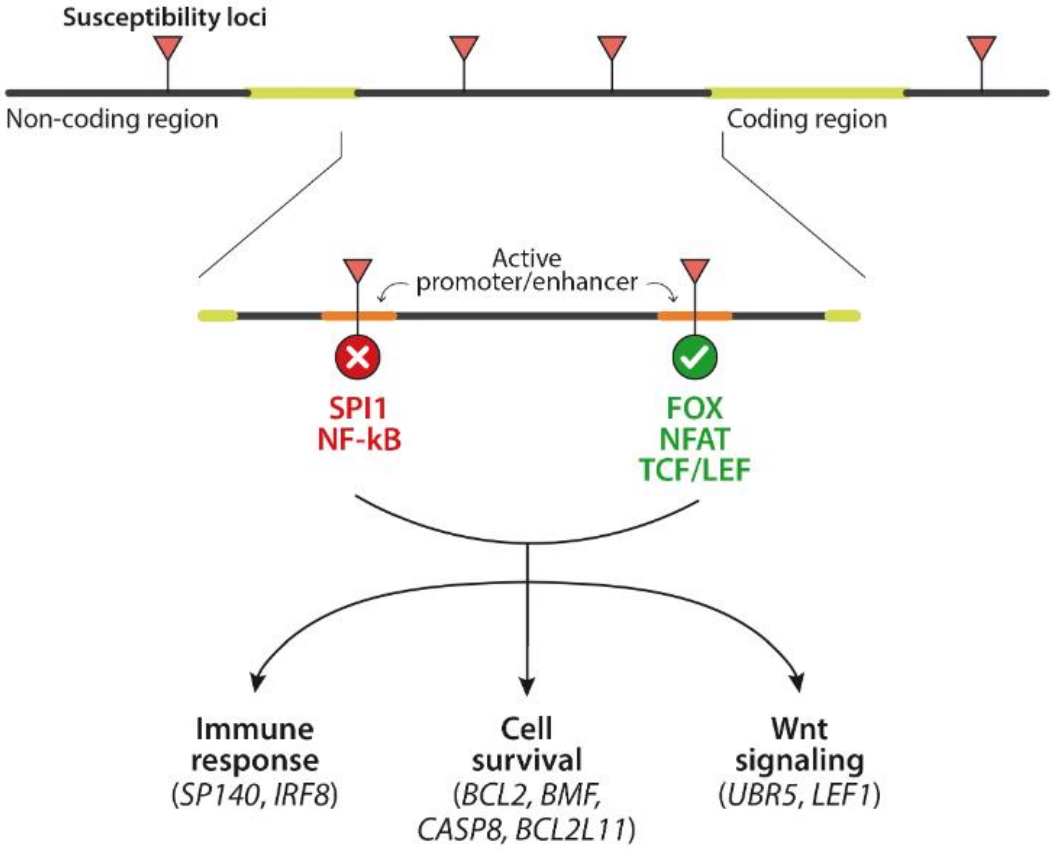
  /3.3 kişi KLL tanısı almaktadır.





Ailede KLL olan kişilerde KLL gelişme riski 2-8 kat artmıştır

- Hastaların %9'unda aile bireylerinde KLL öyküsü vardır.
  - (**familyal KLL** ilişkili 45 genetik eğilim bölgesi, 30 gen saptanmıştır)



Çevre faktörleri ile KLL gelişim



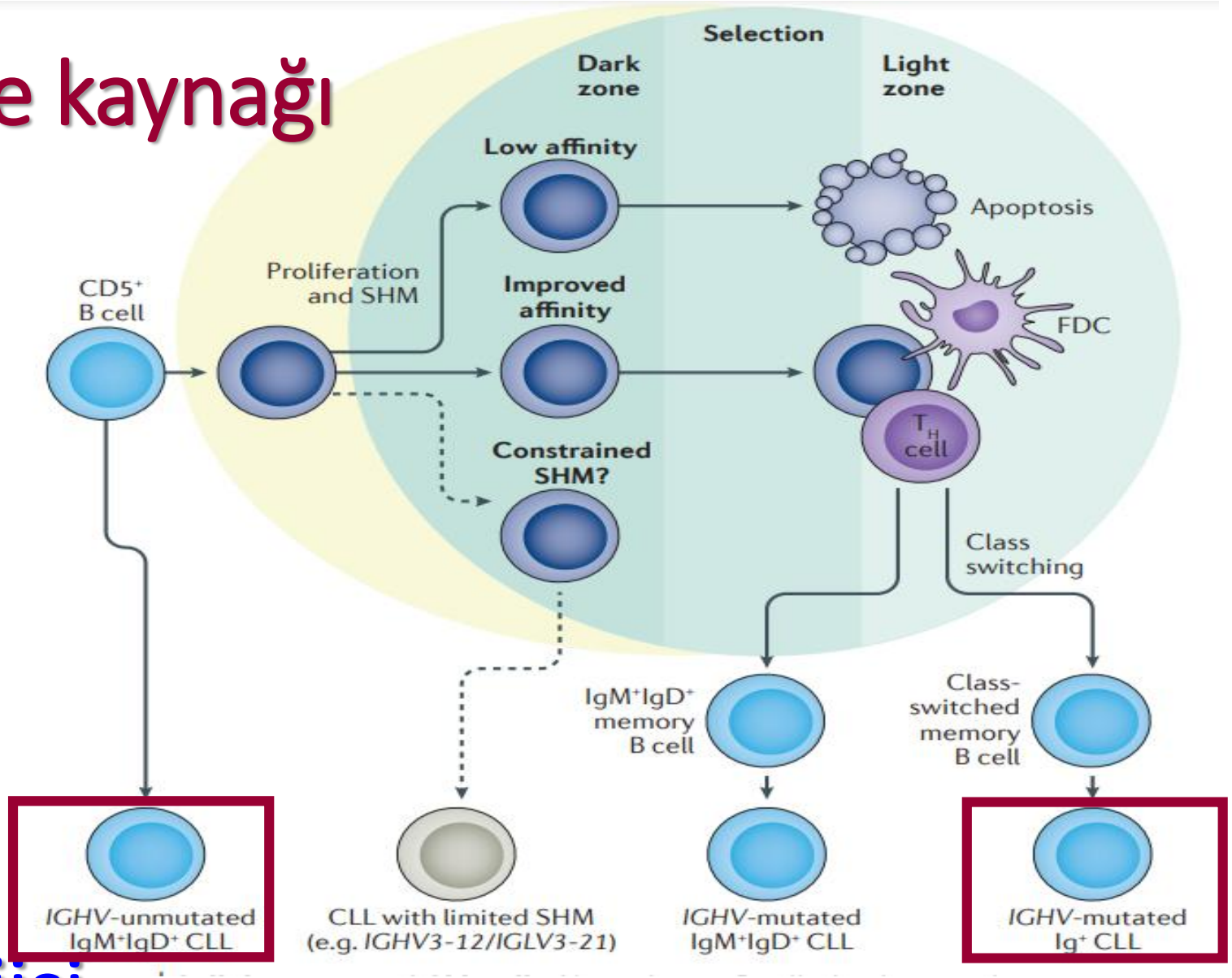
- **Böcek öldürücü**
- **Agent orange (portakal gazı) (ekosit)**





KLL hücre kaynağı

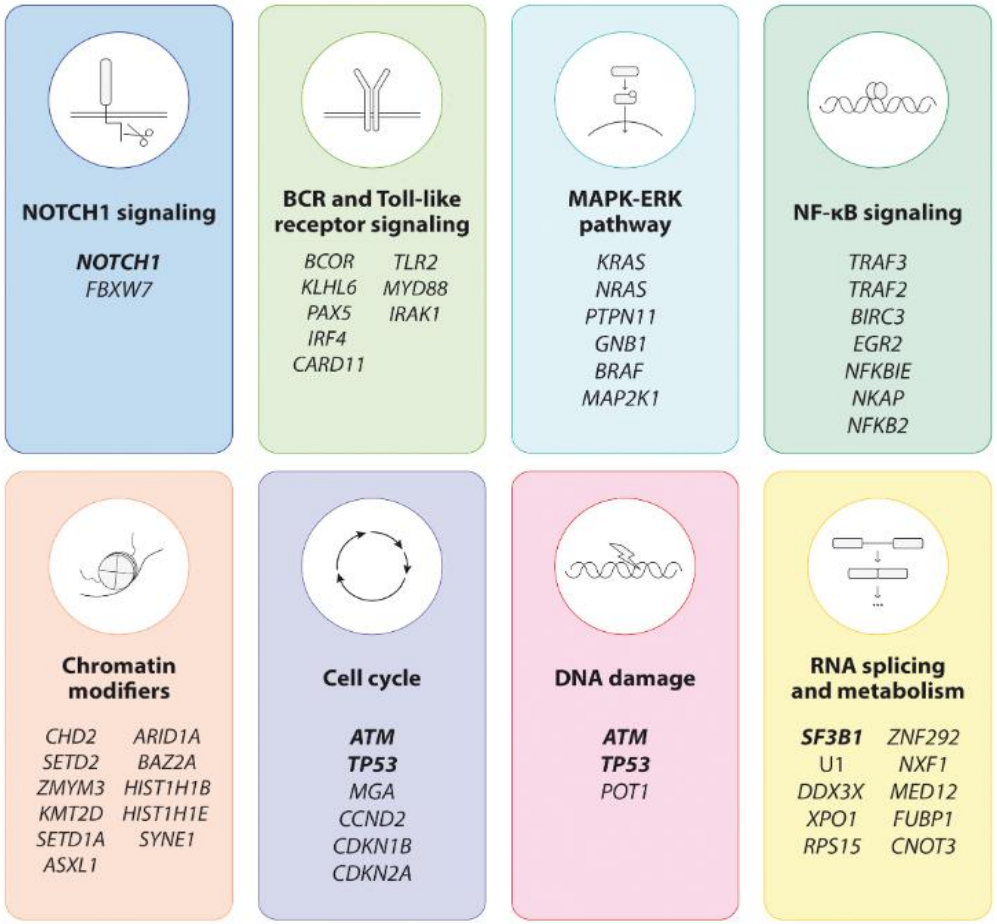
HSC



KLL biyolojisi

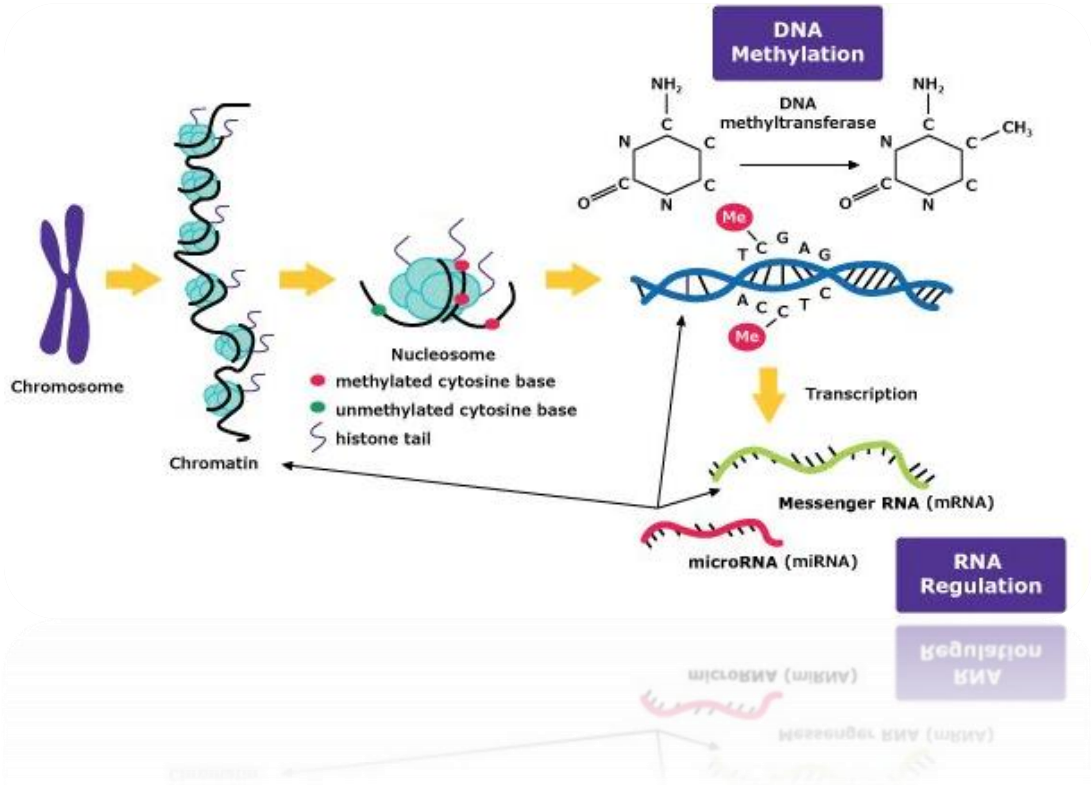
KLL'de patofizyoloji: Gen değişiklikleri

- **Kromozom kusuru**: %80 en az 1 kromozom kusuru bulunur.
  - **Del(13q):** >%50 olguda gözlenir; iyi prognoz
  - **Del(17p):** %7 olguda gözlenir;TP53 kaybı ile birlikte; kötü seyir göstergesidir.
  - **Del(11q):** %18 olguda; kötü seyir
  - **+12:** %16 olguda; orta derece klinik seyir
- **miRNA değişiklikleri:**
  - **mir-15a ve mir-16-1** %60 olguda değişmiştir.



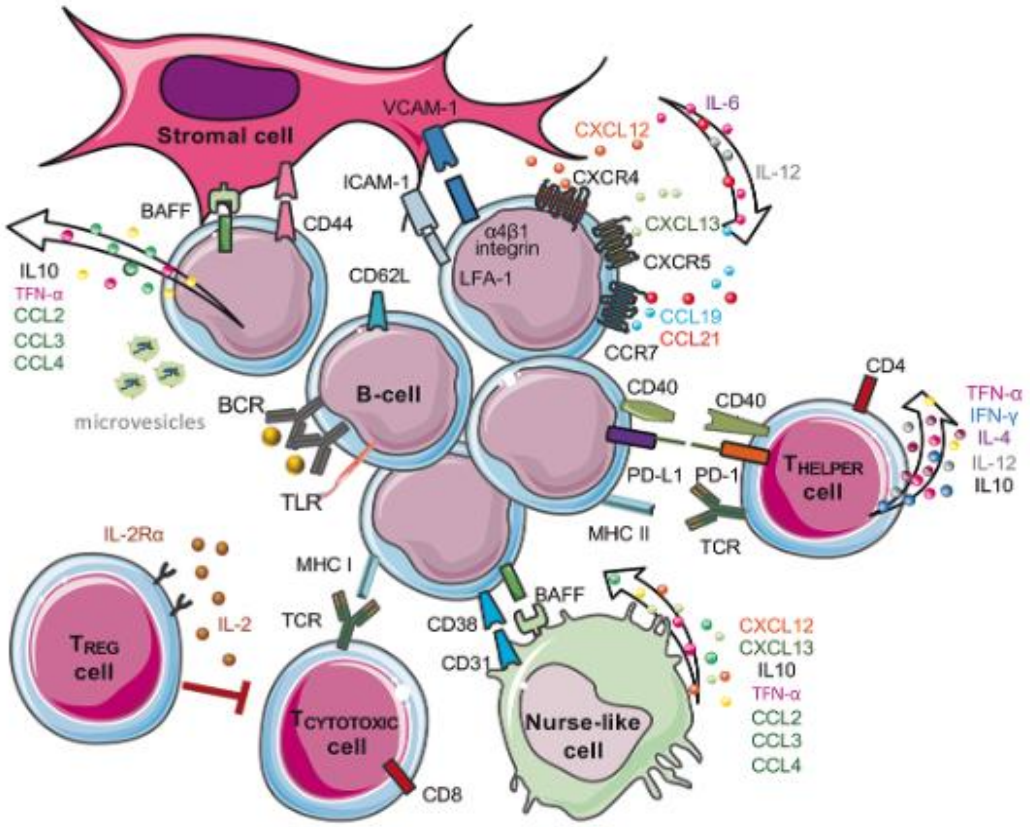
KLL’de patofizyoloji: Epigenetik değişiklikler

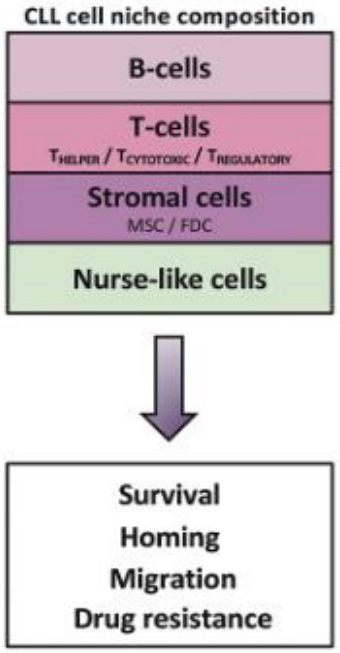
- Metilasyon genetik yapıda somatik mutasyon oluşmasını kolaylaştırıcı etki oluşturur.
- KLL’nin biyolojik farklılığında rol oynar.



KLL'de patofizyoloji: Mikroçevre

- KLL hücreleri proliferasyon ve sağ kalımı lenfoid dokuda komşu neoplazik olmayan hücrelerden aldığı uyaranlara bağlıdır.





Teşekkürler