

SİTOGENETİK

KALITIMSAL METABOLİK
HASTALIKLAR

KANSER

Kromozomların Morfolojisi:

İnsan kromozomları 23 çifttir. Bu kromozomlar Y kromozomu hariç biri anneden biri babadan geldiğinden birbirinin homologudur. 22 çift kromozom otozomal kromozomları, kalan bir çift ise seks kromozomlarını oluşturur. Seks kromozomları diğide XX, erkekte ise XY'dir.

İnsan kromozomları ışık mikroskobu altında, hücrenin mitotik bölünmesi sırasında metafaz evresinde incelenerek tanımlanabilir. Her kromozomun kısa ve uzun kolu vardır, kısa kol "p", uzun kol ise "q" olarak isimlendirilir. Bu kolların birleştiği bölgeye sentromer (primer constriction-birincil boğum) adı verilir. Kromozom kollarının uç bölgelerine de telomer denir.

Bazı kromozomlarda (1, 9 ve 16) sentromerden başka uzun kollarda yer alan ve ikincil boğum (secondary constriction) denen başka bir bölge daha vardır.

İnsan kromozomları morfolojik olarak üç ayrı tiptedir:

- Metasentrik kromozomlar: p ve q kolları birbirine eşittir.
- Submetasentrik kromozomlar: Sentromer bölgesi p koluna yakındır. Yani q kolu uzun p kolu kısadır.
- Akrosentrik kromozomlar: sentromer bir uca son derece yakındır. P kolu çok kısadır. Bu kromozomlarda ayrıca bir DNA iplikçığı ile bağlı satellit (başçık) adı verilen düğme şeklinde yapılar da vardır.

Telosentrik kromozomlarda sentromer kromozomun telomerlerinden birindedir, böylece kromozomun tek bir kolu mevcuttur. Bu gibi kromozomlar insanda bulunmamaktadır, diğer canlı türlerinde mevcuttur: ör: fareler.

Temel Kromozom Anomalileri:

Kromozomların sayılarında ve yapılarında oluşan anormallikler sonucu genetik hastalıklar ortaya çıkar. Bu anormallikler değişik gruplar halinde incelenebilir.

Hücre bölünmesindeki hataya bağlı olanlar:

Kromozomlarda sayısal anomalilerin ortaya çıkmasındaki mekanizmaların en önemlileri mayozda kromozomların birbirinden ayrılmaması (non-disjunction) ve anafazda geri kalması (anaphase lag) ile gametlere az veya çok sayıda kromozomların gitmesi olaylarıdır.

A) Ayrılmama (non-disjunction): II. Mayoz bölünme anında iki ayrı hücreye ayrılarak gitmesi gereken bir kromozom çiftinin her iki üyesinin birbirinden ayrılmadan tek bir hücreye gitmesidir. Böylece gametlerden birinde adı geçen kromozomdan 2 tane, diğer gamette ise bu kromozomlardan hiç bulunmayacaktır. Aynı kromozomdan 2 tane bulunduran gamet başka bir karşı cins gamet ile birleştiğinde aynı kromozomdan 3 tane olacaktır. Bu hücreye trizomik hücreler denir.

Örnek: Mongolizm (trizomi: 21), Klinifelter sendromu (XXY).

Bu kromozomu içermeyen gamet ise başka bir gamet ile birleştiğinde tek kromozomlu bir zigot oluşacaktır. Böyle hücreye de monozomik hücre denir.

Örnek: Turner sendromu (XO), Monozomi G.

DOWN SENDROMU

Down sendromu vakalarının %95 kadarında fazladan bir yirmi birinci kromozom vardır. Bu çocuklar tipik olarak, ileri yaştaki annelerden doğarlar. Ancak sporadik veya trizomik mongolizm, genç yaşta anne olanların çocuklarında da görülebilmektedir. Down sendromunun bir bütün olarak insidansı, her 700 canlı doğumda 1'dir; ama, annenin yaşına göre bu insidans değeri çok değişik olabilmektedir. Örneğin çocuk doğurma çağının başlarında 2.000 canlı doğumda 1'dir; yaşı kırkın üzerinde olan annelerde ise 1000 canlı doğumda 45'e çıkar.

Down sendromu olan bebeklerin %20'den biraz fazlası 35 yaşın üzerinde olan annelerden doğar; ancak bu yaştaki anneler, bir bütün olarak doğumlarının yalnızca %6'sını gerçekleştirmektedir. Fazladan yirmi birinci kromozom, vakaların üçte-birinde babadan gelmektedir.

Semptomlar ve Belirtiler:

John Langdon Down bu bozukluğu 1866 yılında keşfetmiş, semptomlarını belirlemiş ancak nedenlerini bulamamıştır. Down Sendromunun nedeni daha sonra 100 yıl kadar daha bulunamamış, daha sonra 1950'lerde araştırmacılar nihayet nedeni bulmuşlardır. Bebek aşırı sakindir, nadiren ağlar, kaslarda hipotonisite (germeye karşı normal kaslara oranla azalmış direnç) mevcuttur. Fiziksel ve mental gelişme gecikir; ortalama IQ değeri 50 dolayındadır.

KLİNEFELTER SENDROMU

Nispeten sık görülen bu kromozom anomalisi canlı doğan her 700 erkek bebekte 1 karşımıza çıkmaktadır. Daha önceki yıllarda, kromozom çatkısı 47,XXY olan bireylerde zeka geriliğinin mevcut bulunduğu düşünülürdü; bugünkü bilgilerimize göre kromozom çatkısı 47,XXY olan hemen bütün erkeklerin görünüşleri ve zekaları normaldir. Bu gibi hastalar daha çok kısırlıkla ilgili araştırmalar yapılırken (olasılıkla hepsi de kısırdır) veya normal popülasyonlarda gerçekleştirilen sitogenetik çalışmaları arasında teşhis edilmektedir. Sendromun görüldüğü erkekler genellikle kısırdır çünkü testisleri küçüktür ve sperm üretmez ayrıca sekonder dişi karakterleri de görülmektedir (ör. jinekomasti).

Çeşitlilikleri: Klinefelter sendromu vakalarının bazılarında, Y-kromozomunun yanı sıra üç, dört ve hatta beş tane X-kromozomu mevcuttur. Genelde X-kromozomunun sayısı arttıkça, zeka geriliğinin ve malformasyonların da şiddet kazandığı görülmektedir.

TURNER SENDROMU

Genel olarak bu sendrom, diēi cinsteki iki X-kromozomundan birinin tamamen veya kısmen mevcut olmamasına baēlıdır. İnsidansı, her 3.000 canlı kız bebekte 1 olarak hesaplanmıētır. Hastalıklı yeni doēanların birçoēunda ellerde ve ayaklarda belirgin dorsal lenfödem, ayrıca da ensede lenfödem veya gevēek deri kıvrımları mevcuttur. Daha büyük çocuklarda veya erişkinlerde tam olarak gelişmiş bir Turner sendromu tablosu Őu özellikleri taşır:

Boy kısalığı, memelerin gelişmemesi, dış genital organların juvenil tipte olması. Ovaryumların yerlerinde iki yanlı olarak fibröz stroma bantları vardır. Ve bunlar genellikle ovum içermez. Böbrek anomalilerine ve hemangioma'lara sık rastlanır. Bazen mide-barsak kanalında telanjyektaziler mevcuttur. Bağırsak kanamalarına neden olur. Mental kusurlar nadirdir ama hastaların birçoğunda uzaysal disoriyantasyon vardır ve bu nedenle performans testi sonuçları genellikle kötüdür. Buna karşılık hastalar, sözlü IQ testlerinde ortalamayı veya daha yukarı puanları tutturur.

B) Anafazda geri kalma: Bunda ise hücre bölünmesi ve kromozomların birbirinden ayrılması normaldir. Fakat ayrıldıktan sonra kutuplara hareket anında kromozomlardan bir tanesi yeni oluşan hücrenin dışında kalır ve kaybolur. Veya diğer kromozom eşisiyle onun hücrelerine katılır. Fertilizasyon sonucunda zigot ya trizomik ya da monozomik olacaktır.

C) Mozaisizm: Bir organizmada aynı zigotun birbirini takip eden bölünmelerinden birinde oluşan bir hata sonucu kromozom yapıları farklı olan hücre gruplarına denir. Bu hatalı bölünme ayrılama veya anafazda geri kalma ile olur. Zigot başlangıçta normal kromozom sayısına sahip olup, bunu takip eden bölünmelerde hata ortaya çıkmış, 2 farklı tip hücre oluşmuş olabilir veya zigot trizomiktir, daha sonraki bir bölünme hatası ile karışık, farklı sayılı hücreler ortaya çıkabilir.

Her iki şekilde de hem anormal hem de normal kromozom seti taşıyan hücre grupları aynı anda organizmada yer alır. Genellikle trizomik zigottan kaynaklanan mozaisizmde anne yaşının ileri olduğu, normal zigottan kaynaklanan mozaisizmde ise anne yaşının genç olduğuna dair yayınlar mevcuttur.

Kromozomların sayısal anomalileri:

A) Euploidi: Hücrelerdeki kromozom sayısı o organizma için normal olan haploid sayının tam katı şeklinde artmıştır. İnsanda haploid sayı 23'tür fakat kendisi diploid bir canlıdır. Buna göre 46 kromozoma eklenecek her haploid kromozom sayısı bir anomaliye (poliploidi) neden olacaktır.

B) Aneuploidi: Bu tip sayısal anomali bir veya birkaç kromozomun eksik (hipoploidi) veya fazla (hiperploidi) oluşu şeklindedir.

Kromozomların Őekil anomalileri:

A) Translokasyon: Kırılan iki kromozom parçasından birinin diğerinin üzerine yapışması olayıdır. Kısaca yapışma olması için iki kromozomun da kırılması gerekir çünkü sağlam kromozom uçları birbirine yapışmaz.

B) İnverson: Bir kromozomda oluşan kırık ters çevrilerek aynı yere yeniden yapışır. Kırık kollardan sadece birinde olmuşsa genlerin sırası değişir fakat yapı değişmez. Sentromeri de içine alan kolların her ikisini kapsayan bir değişim ise hem yapı hem de gen sırasının farklı olmasına neden olur.

C) Duplikasyon: Kırılma sonucu kopan kromozom parçası kendi homolog kromozomuna yapışır ise aynı genler çift olur.

D) Delesyon: Kromozomun bir parçası kopup ayrılır.
Örneğin:

Wolf-Hirschhorn sendromu (4p-):

Wolf-Hirschhorn sendromu bir bitişik gen sendromu olup, 4. kromozomun 4p16.3 bölgesindeki hemizigot delesyondan kaynaklanmaktadır. Bu sendrom 1965 yılında Wolf ve Hirschhorn tarafından tanıtılmıştır. WHS'u olan bazı hastalarda 4p'de hafif bir delesyon olabilirken, diğerlerinde 4p'nin yarısı kaybolmuş olabilir. Bu nedenle bazı kişilerde diğerlerine oranla daha az şiddetli semptomlar görülebilir.

Kişinin WHS'unun tüm belirtilerini göstermesi için 4p16.3 bandının tamamen silinmiş olması gerekmektedir. Bu nedenle tedavisi de WHS'unun kişideki şiddetine bağlı olarak değişmektedir.

Bu hastalık; ciddi büyüme geriliği, mental bozukluk, mikrosefali, 'Greek helmet' yüz, yarık damak dudak, kolobom göz ve kardiyak septal defektler ile karakterizedir.

Jacobsen Sendromu: 11q delesyon bozukluğu olarak da bilinmekte olup, 11q24.1 bandını içeren 11. kromozomun terminal bölgesinin silinmesinden kaynaklanan nadir görülen bir konjenital bozukluktur. Entelektüel yetersizliğe, belirgin bir yüz şekline, kalp kusurları ve kanama bozukluğu dahil olmak üzere fiziksel problemlere neden olabilir.

E) İzokromozom: Normalde kromatidler metafazda sentromerden boyuna ikiye ayrılır ve her biri bir kutba hareket eder. Boyuna değil de enine bölünme olursa bu anomali oluşur. Aynı iki kol bir kromozomu oluşturacağından hem morfoloji hem de genler değişir.

F) Halka kromozom: Bir kromozomun her iki ucunda da kırık olur, birleşerek halka şeklini alır.

G) Gap (Aralık): kromozom kolu boyunca yapıda bir değişme, bozulma sonucu aralık oluşmasıdır.

Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

Moleküler seviyede genlerde dolayısıyla proteinlerin yapısında oluşan hatalar nedeniyle ortaya çıkan hastalıklardır.

- Genellikle hayatın ilk günlerinde veya haftalarında ortaya çıkarlar.
 - Genellikle hafif seyredeler. Hastanın hayat süresini etkilemezler.
 - Hepsi ailevidir.
 - Akrabalar arası evlenmelerle çocuklarda sık görülür.
-

Önemli metabolik hastalıklar:

1) Orak hücreli anemi: Normalde eritrositler bikonkav şeklindeyken, hücre içi oksijen basıncı değişince eritrositler yarım ay şeklinde olur. Hastalar anemik görünümlüdür. Çocuklarda beslenme ve büyüme geriliği olabilir.

2) Fenilketonüri: Fenilketonüri zihinsel özür yaratan bir kalıtsal metabolik hastalıktır. İlk kez 1934 yılında Asbjörn Fölling (1888-1937) isimli Norveçli bir hekim tarafından zihinsel engelli olan sarışın, mavi gözlü iki kardeşte tanımlanmıştır. Hastalık ismini idrarda normalde bulunmayan, bu hastalıkta idrarla atılan bir maddeden almaktadır. Fenilketonüri kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu hastalıkla doğan çocuklar proteinli gıdalarda bulunan fenilalanin isimli bir amino asidi metabolize edemezler, sonuçta kanda ve diğer vücut sıvılarında artmış olan fenilalanin ve onun artıkları çocuğun gelişmekte olan beynini tahrip eder ve ileri derecede zihinsel engelli olmasına, sinir sistemini ilgilendiren daha birçok belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Hayatın ilk birkaç ayı içerisinde fenilketonüri hastalığı olan bebekleri sağlıklı bebeklerden ayıran özellikler fark edilemez. Tedavi edilmeyen fenilketonürlü çocuklarda beşinci ve altıncı aylardan sonra zekadaki gerileme belirgin hale gelmektedir. Akranlarından farklı olarak oturma, yürüme ve konuşma gibi becerileri kazanamazlar. Beyin gelişimleri normal olmadığından başları da küçük kalmaktadır. Bazı fenilketonürlü çocukların saç ve gözleri anne ve babalarınıninkine göre daha açık renkte olabilmektedir.

Fenilketonüri aileden gelme bir hastalıktır. Fenilketonüri çocuğun anne ve babasında fenilalanin hidroksilaz enzimi yapımından sorumlu, biri normal, biri bozuk iki gen vardır. Anne ve babasından bozuk genleri alan bir çocuk fenilketonüri hastalığı ile doğmaktadır. Anne ve babasından bir bozuk gen alan çocuksa anne ve babası gibi hastalığı taşır, ancak hastalık belirtisi göstermez. Anne ve babasının her ikisinden de sağlam genleri alan bir çocuk ise tamamen sağlıklıdır. Anne ve baba taşıyıcı olduğunda her çocuğun fenilketonüri olma olasılığı %25 gibi yüksek değerlere ulaşır.

Fenilketonüri erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilen bir hastalıktır. Tedavide genel ilke besinlerle alınan fenilalanin miktarını azaltarak kandaki fenilalanin düzeyini normal sınırlar içinde tutmaktır. Diyet tedavisinde fenilalanini çok azaltılmış ya da fenilalanin içermeyen özel ve ilaç niteliğinde mamaların ve tıbbi ürünlerin kullanılması gereklidir. Tedavi beyin dokusunun en hızlı geliştiği hayatın ilk 8-10 yılı boyunca çok iyi şekilde uygulanmalıdır.

Fenilketonüri hastalığı ile doğan bebeğin, beyni etkilenmeden, erken olarak tanımlanması çok önemlidir. Bu amaçla geliştirilmiş her yenidoğan çocuğa uygulanabilecek pratik, ekonomik bir test vardır. Hayatın ilk günlerinde bebek en az 24 saat beslendikten sonra özel bir filtre kağıdına alınan 2 damla kan teşhis için yeterlidir. Hasta bebek hayatın ilk günlerinde tanımlandığında uygun diyet tedavisi ile zekâ geriliği önlenemediği için gelişmiş ülkelerde tüm yenidoğanların fenilketonüri yönünden taranması zorunluluğu vardır. Ayrıca annenin ilk çocuğu hastalıklı olarak doğmuş ise ikinci bebeğin daha anne karnında iken hasta olup olmadığının belirlenmesi yani anne karnında erken tanı mümkün olabilmektedir.

3) Alkaptonüri: Alkaptonüri homogentisik asid-oksidad enzim eksikliği ile karakterize nadir görülen bir metabolik hastalıktır. Bu eksiklik homogentisik asidin özellikle bağ dokusunda birikmesine yol ağar. Hastalığın belli bağlı klinik bulguları arasında idrarda koyulaşma, kıkırdakta ve diğer bağ dokularında pigmentasyon ve ileriki yıllarda klinik olarak romatoid artriti taklit eden fakat radyolojik olarak osteoartrite benzerlik gösteren artrit gelişimi bulunur.

4) Albinizm: Bu hastalarda tirozinaz enzimi yoktur. Dihidroksi fenil alanin sentezi olmadığından, melanin pigmenti sentez edilemez. Hastaların deri ve saçında pigment yoktur, beyazdır. Gözlerinde de pigment olmadığından ışığa son derece hassastırlar.

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

Hücrelerin tamamen olgunlaşmadan bölünmeye başlaması olan kanser, hücre düzeyinde oluşan kalıtsal değişimlerin sonucu oluşur. Kanserleşen hücre kalıtsal olarak yavru hücreler aktaracağı bazı yeni özellikler kazanmıştır. Örneğin:

- Kansەرleşen hücre üreme kontrolünü kaybetmiştir. Normal hücrelerde gereksiz çoğalmayı önleyen inhibisyon mekanizması kanser hücre üzerindeki etkisini kaybetmiştir.
 - Kansەرleşen hücre dokuya özgüllüğünü kaybetmiştir. Kökeni ne olursa olsun artık tamamen farklı özelliklere sahiptir ve herhangi bir dokuya kan veya lenf yoluyla giderek yerleşebilir.
-

- Kansەرleşen hücrede farklılaşma gerilemiştir. Çeşitli kanser hücrelerinin embriyonel hücre özelliklerini gösterdiği belirlenmektedir.
 - Kansەرleşen hücrenin metabolizması değişmiştir. Genellikle şeker alınımları artmış ve aerobik solunum oranı yükselmiştir.
 - Kansەرleşen hücrenin antijenik özellikleri değişmiştir.
 - Kansەرleşen hücre morfolojisi de değişmiştir.
-

Kötü huylu (malign) tümör genel adı altında incelenen ve pratikte kanser olarak adlandırılan hastalıklar değişik sınıflandırmalara tabidir. Epitelyal dokulardan (endodermal ve ektodermal kökenli) türeyen hücrelerden oluşan kötü huylu tümörlere **kanser** denir. Mezodermal kökenli hücrelerden oluşan kötü huylu tümörler **sarkom** olarak adlandırılır. Değişik dokulardan çıkan kötü huylu tümörlere lösemi, lenfoma, nöroblastoma vb. gibi özel isimler de verilebilir.

Bir hücrenin kanserleşmesine neden olan değişimler nelerdir?

Çeşitli tümörlerde kromozomlarda lokalize kanser genleri saptanmıştır. Bu genlere **onkogen** denmekte olup, kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalmayı başlatan etkenlerdir.

Kanser geninin aktivasyonunda rol oynayan etkenler çeşitlidir:

- Somatik mutasyonlar,
 - Fiziksel etkenler (başlıca radyasyon)
 - Kimyasal etkenler (Kimyasal mutajenler)
 - Virüsler
-