

LÖKOMOGENEZ

Prof Dr Engin Kelkitli

Normal Hematopoez

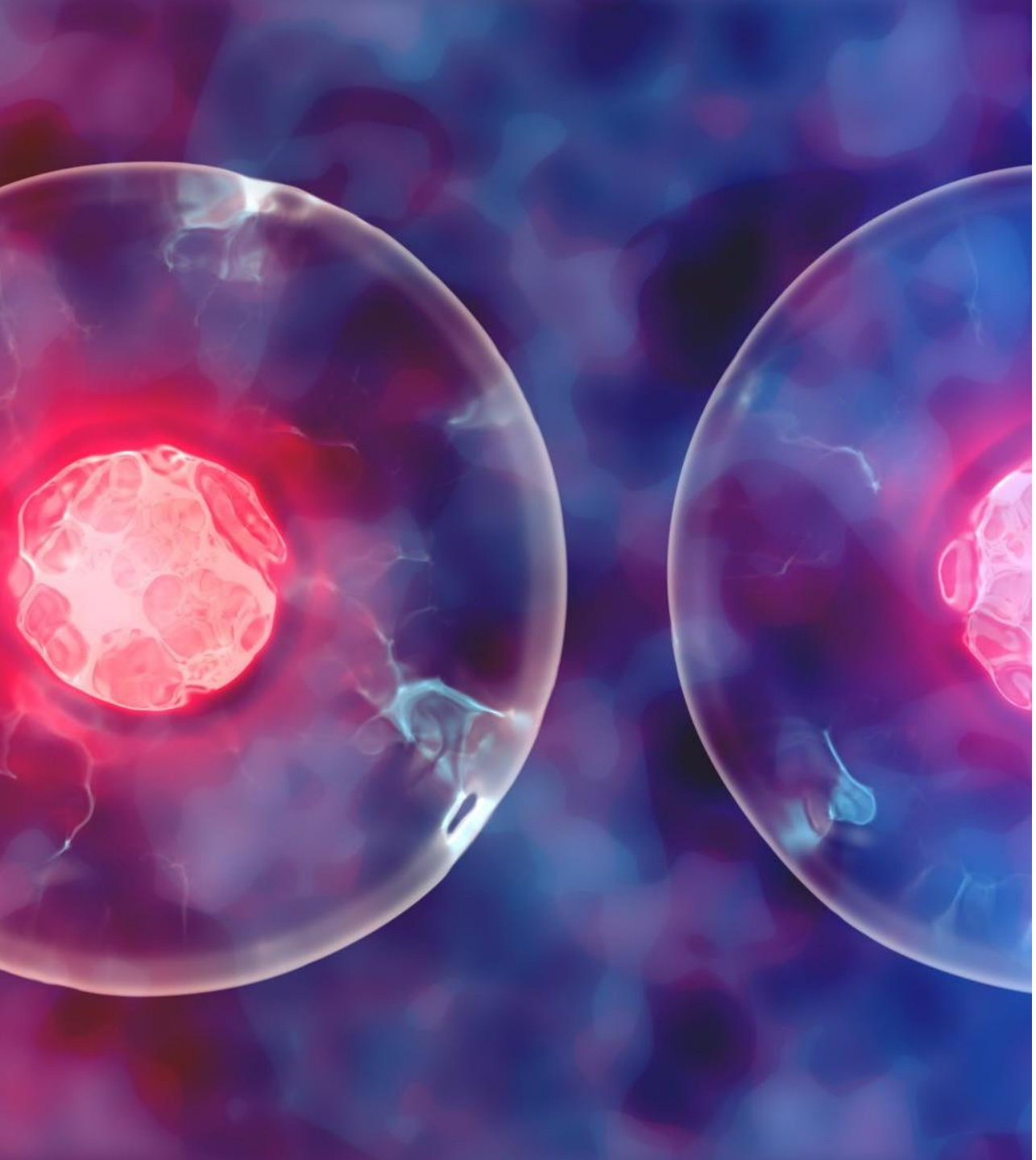
Sürekli olarak eritrosit, lökosit ve trombosit üretmek.

Kaynak hücre: Hematopoetik kök hücre (HSC) → Özellikleri:

- **Kendini yenileme:** Uzun vadede kök havuzunu korur.
- **Çok yönlülük (pluripotensi):** Tüm kan hücrelerini oluşturabilir.

Farklılaşma aşamaları:

- HSC → multipotent progenitör (MPP)
- MPP → **Miyeloid** ve **Lenfoid** kollar
- Miyeloid → eritrosit, granülosit, monosit, megakaryosit (trombosit)
- Lenfoid → B, T, NK hücreleri

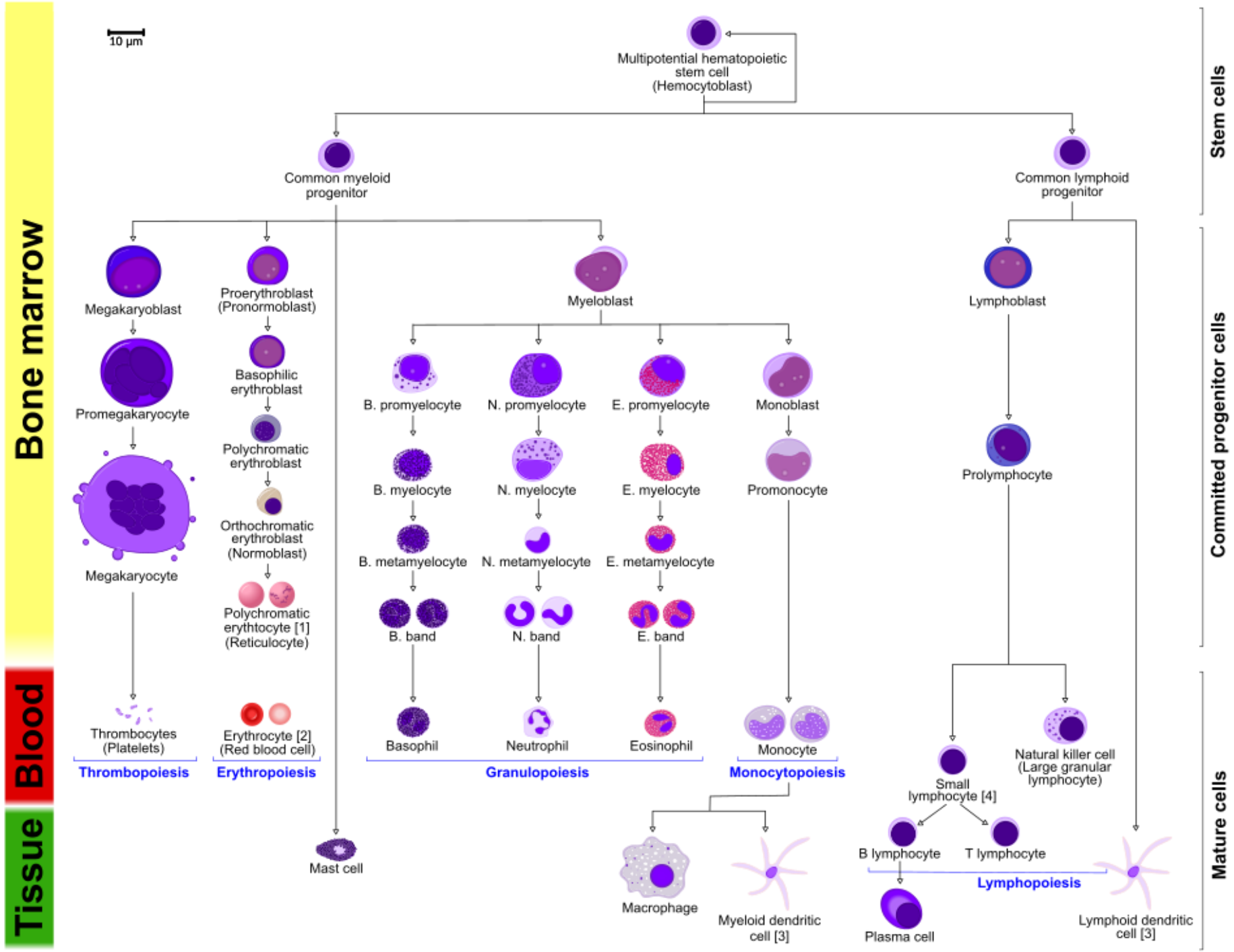


Normal Hematopoiesis

Main Functions:
•Continuous production of erythrocytes, leukocytes, and platelets.

Source Cell: Hematopoietic Stem Cell (HSC) – Key Features:
•**Self-renewal:** Maintains the stem cell pool over the long term.
•**Pluripotency:** Can generate all blood cell types.

Differentiation Stages:
•HSC → Multipotent Progenitor (MPP)
•MPP → Myeloid and Lymphoid lineages
•Myeloid lineage → Erythrocytes, granulocytes, monocytes, megakaryocytes (platelets)
•Lymphoid lineage → B cells, T cells, NK cells


Bone marrow
Blood
Tissue
10 µm
Multipotential hematopoietic stem cell (Hemocytoblast)
Common myeloid progenitor
Common lymphoid progenitor
Stem cells
Committed progenitor cells
Mature cells
Megakaryoblast
Promegakaryocyte
Megakaryocyte
Thrombocytes (Platelets)
Thrombopoiesis
Proerythroblast (Pronormoblast)
Basophilic erythroblast
Polychromatic erythroblast
Orthochromatic erythroblast (Normoblast)
Polychromatic erythtocyte [1] (Reticulocyte)
Erythrocyte [2] (Red blood cell)
Erythropoiesis
Mast cell
Myeloblast
B. promyelocyte
B. myelocyte
B. metamyelocyte
B. band
Basophil
N. promyelocyte
N. myelocyte
N. metamyelocyte
N. band
Neutrophil
E. promyelocyte
E. myelocyte
E. metamyelocyte
E. band
Eosinophil
Granulopoiesis
Monoblast
Promonocyte
Monocyte
Monocytopoiesis
Macrophage
Myeloid dendritic cell [3]
Lymphoblast
Prolymphocyte
Small lymphocyte [4]
B lymphocyte
T lymphocyte
Lymphopoiesis
Plasma cell
Natural killer cell (Large granular lymphocyte)
Lymphoid dendritic cell [3]



Lökomogenez = löseminin gelişim süreci

Lökomogenez: Normalden Maligniteye Geçiş

Lösemiler sadece “blast artışı” değildir!

Altta:

- Kök hücre biyolojisi
- Klonal evrim
- Genetik sürücü mutasyonlar
- Mikroçevre ve immün kaçış

Modern tedaviler **patogenez temelli** (örn: ATRA, FLT3 inhibitörü, Venetoklaks)

“Patogenez = Tedavi mantığının temelidir.”

Leukemias are not just “blast increase”!

Underlying mechanisms:

- Stem cell biology
- Clonal evolution
- Genetic driver mutations
- Microenvironment and immune escape

Modern therapies are pathogenesis-based (e.g., ATRA, FLT3 inhibitor, Venetoclax)

“Pathogenesis = The basis of treatment logic.”

LÖKOMOGENEZDE KALITSAL (GENETİK) NEDENLER

1 Germline (Doğumsal) Genetik Sendromlar

- **Down sendromu (Trizomi 21)** → AML-M7, ALL riski ↑
- **Fanconi Anemisi** → DNA tamiri bozuk → AML riski ↑
- **Bloom, Ataxia-telangiectasia** → genomik instabilite
- **Li-Fraumeni (TP53 germline)** → çoklu kanser + AML riski

2 Kalıtsal Mutasyonlar / Predispozan Genler

- **RUNX1 germline mutasyonu (FAPLA)** → ailesel trombositopeni + AML
- **CEBPA germline mutasyonu** → ailesel AML
- **GATA2 eksikliği** → immün yetmezlik + MDS/AML

✅ **Sonuç:** Kalıtsal faktörler → "Hazır toprak" oluşturur → Tek başına yetmez → Ek vuruşlarla (second hit) lösemi gelişir.

Hereditary (Genetic) Causes in Leukemogenesis

1 Germline (Congenital) Genetic Syndromes

Down syndrome (Trisomy 21) → Increased risk of AML-M7, ALL

Fanconi Anemia → Defective DNA repair → Increased risk of AML

Bloom, Ataxia-telangiectasia → Genomic instability

Li-Fraumeni (TP53 germline) → Multiple cancers + increased AML risk

2 Inherited Mutations / Predisposing Genes

RUNX1 germline mutation (FAPLA) → Familial thrombocytopenia + AML

CEBPA germline mutation → Familial AML

GATA2 deficiency → Immunodeficiency + MDS/AML

✅ Conclusion:

Hereditary factors create a “fertile ground” for leukemia development, but are not sufficient alone. Additional hits (second hit) are required for leukemia to develop.

LÖKOMOGENEZDE ÇEVRESEL (EDİNSEL) NEDENLER

1 İyonizan Radyasyon

•Atom bombası, radyoterapi öyküsü

•DNA çift zincir kırıkları → kromozomal translokasyonlar (örn t(8;21))

2 Kimyasal Ajanlar

•**Benzene maruziyet** → kemik iliği toksisitesi + klonal mutasyon

•**Sigara** → benzen + nitrozamin + reaktif oksijen türleri

•**Pestisidler / Organik çözücüler**

3 Kemoterapiye Bağlı (Therapy-related AML)

•**Topoizomeraz-II inhibitörleri** → 1–3 yıl sonra KMT2A (11q23) translokasyonu

•**Alkilleyiciler** → 5–7 yıl sonra del(5q), del(7q), kompleks karyotip

•Prognoz çok kötü, LSC yükü yüksek

4 Kronik Antijenik Stres / Enflamasyon

•Kronik enfeksiyonlar → HSC proliferasyonu ↑

•Mikroçevre IL-6, TNF-α salgılar → LSC avantajı

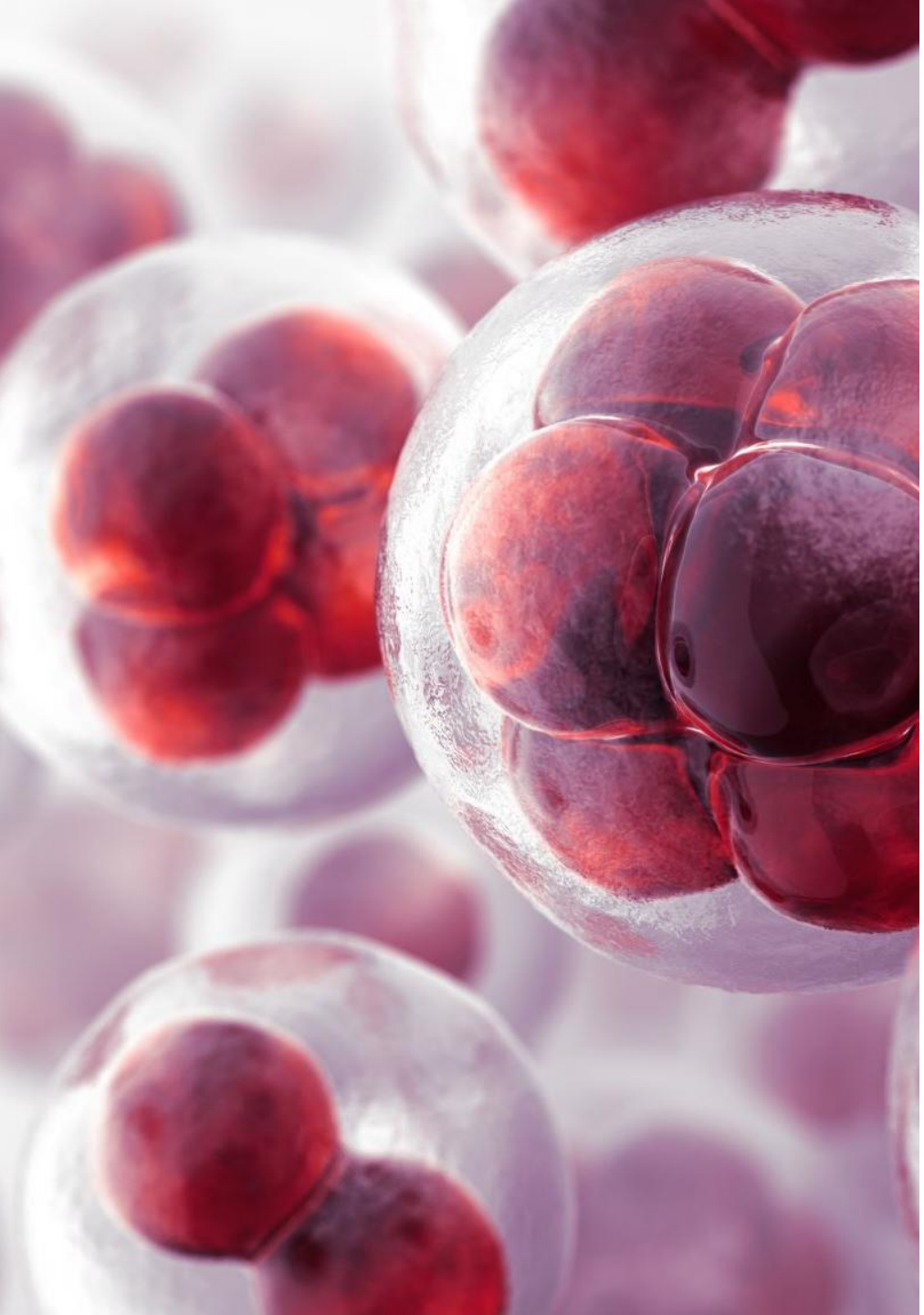
•Otoimmün hastalıklar

5 Yaşlanma ve CHIP

•Yaşla birlikte HSC'de DNMT3A, TET2 gibi mutasyonlar ↑

•CHIP → AML'ye zemin hazırlar

✅ **Sonuç:** Çevresel faktörler **DNA hasarı + epigenetik değişiklik + mikroçevre bozulması** ile LSC oluşumunu tetikler.



Normal Hematopoez Nedir?

- Sürekli kan hücresi üretimi (günde ~10^{11} hücre!)
- Kemik iliğinde gerçekleşir.
- HSC → Progenitör → Olgun hücre
- İki ana özellik:
  - **Kendini yenileme**
  - **Farklılaşma**

What is Normal Hematopoiesis?

Continuous production of blood cells (about 10^{11} cells per day)

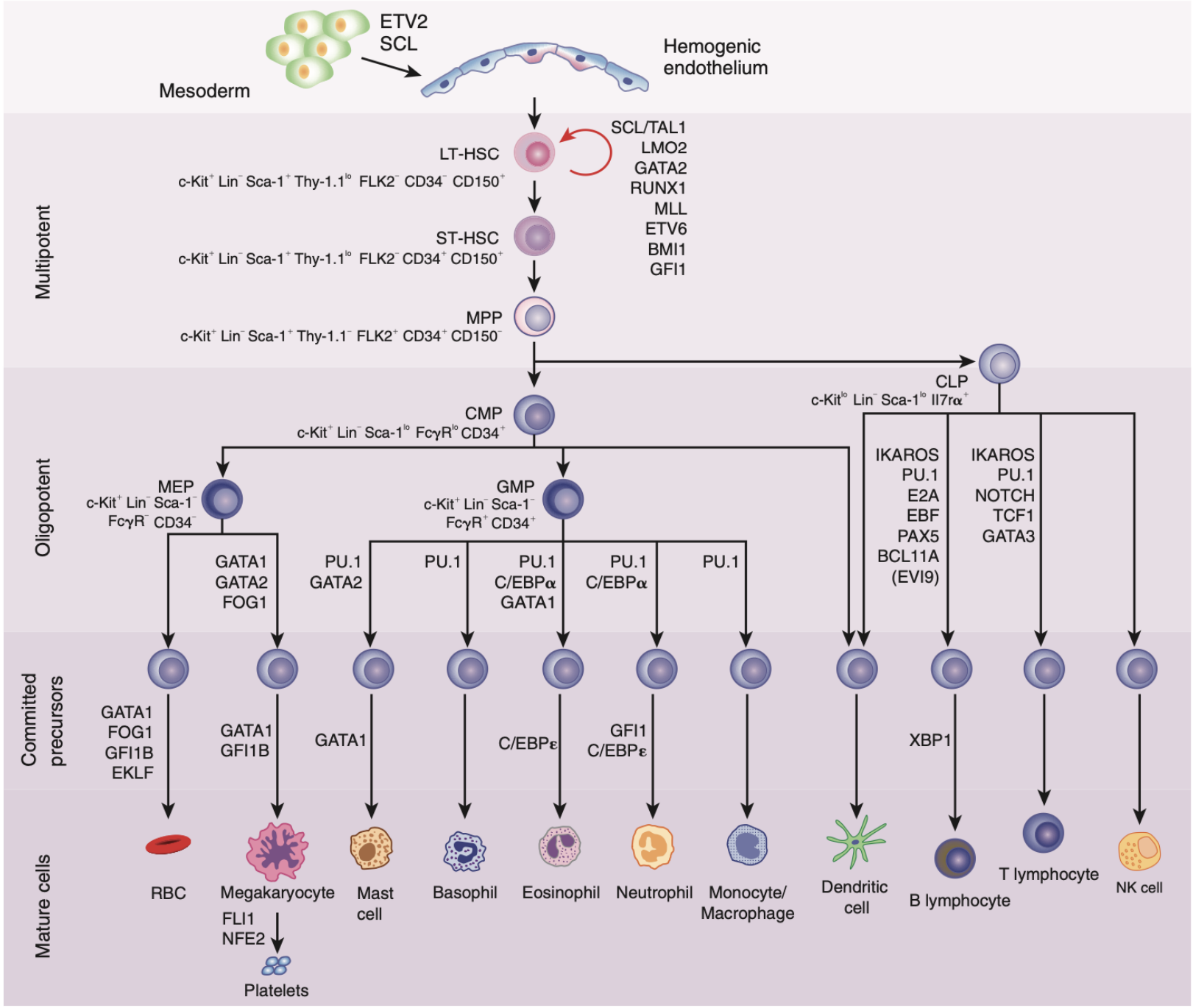
Occurs in the bone marrow.

HSC → Progenitor → Mature cell

Two main features:

- **Self-renewal**
- **Differentiation**

– Hematopoietik Hücre Hiyerarşisi



HSC → ST-HSC → MPP →
→ CMP → GMP / MEP
→ CLP → B / T / NK

Hiyerarşi bozulursa → yanlış yerde durma = lösemi

HSC’nin Özellikleri

Çok nadir (BM’de 1/100.000 hücre)

Ömür boyu hematopoez sağlar

Özellikler:

- Kendini yenileme (self-renewal)
- Diferansiyasyon kapasitesi
- Uzun yaşam süresi
- Quiescent (uykuda) kalabilme

Neden önemli?
→ Bu özellikler malign dönüşümde de kullanılır!

Properties of HSC (Hematopoietic Stem Cell)

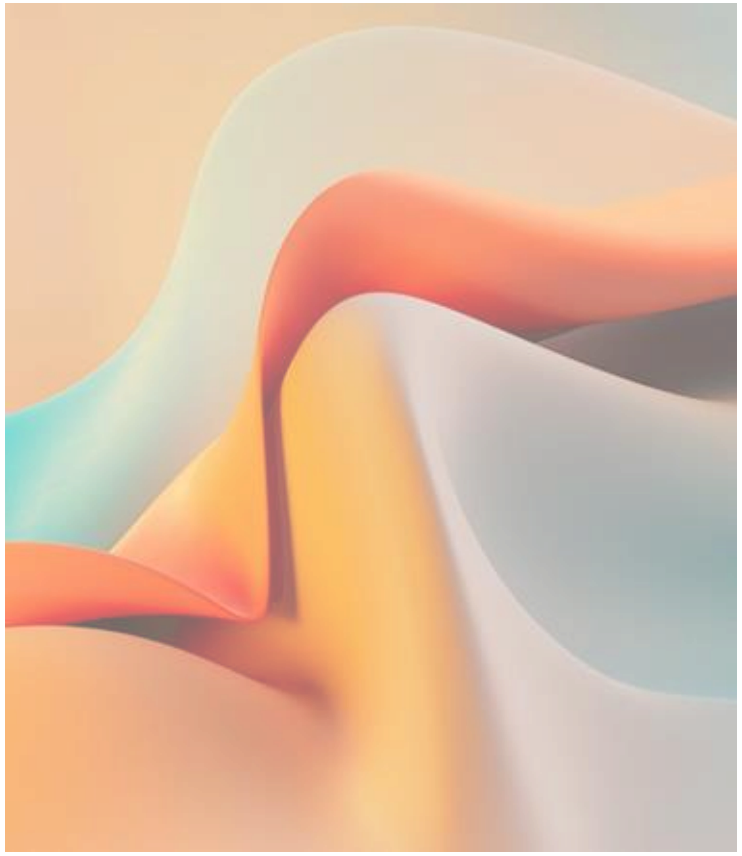
- Very rare (1 in 100,000 cells in bone marrow)
- Provides lifelong hematopoiesis

Features:

- Self-renewal
- Differentiation capacity
- Long lifespan
- Ability to remain quiescent (dormant)

Why is this important? → These features are also utilized during malignant transformation!

HSC



HSC’ler kemik iliğinde **mikroçevre** dediğimiz özel bölgelerde yaşar.

•**Endosteal niş:** Kemik yüzeyine yakın; HSC’leri **uyku halinde** (quiescent) tutar.

•**Vasküler niş:** Sinüzoid çevresinde; daha **aktif/proliferatif** hücreler burada.

Anahtar hücreler ve moleküller:

•**Mezenkimal kök hücreler (MSC)** → stromal destek + CXCL12 salgısı

•**Osteoblastlar, endotel hücreleri** → hücre-hücre etkileşimi

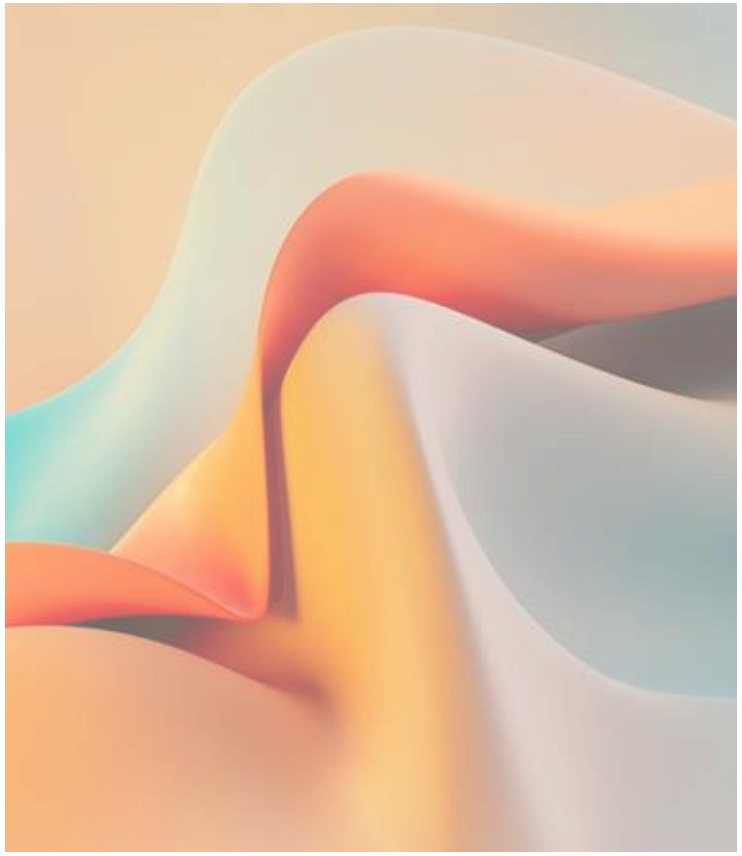
•**Makrofajlar, adipositler** → HSC fonksiyonunu modüle eder

•**Sinyal eksenleri:**

- •CXCL12–CXCR4: Hücreyi nişe bağlar.
- •VLA-4–VCAM-1: Adezyon molekülleri.
- •SCF–c-KIT, TPO–MPL: Kök hücre sağkalımı ve proliferasyonu.

“HSC yalnızca kendi genetiğine göre değil, bulunduğu **adresin komşularına** göre de davranır.”

HSC



Hematopoietic Stem Cell (HSC)

•HSCs reside in special regions of the bone marrow called the **microenvironment (niche)**.

•**Endosteal niche:** Located near the bone surface; keeps HSCs in a **quiescent (dormant)** state.

•**Vascular niche:** Around the sinusoids; contains more **active/proliferative** cells.

•**Key cells and molecules:**

- •**Mesenchymal stem cells (MSC):** Provide stromal support and secrete CXCL12.
- •**Osteoblasts, endothelial cells:** Cell-to-cell interactions.
- •**Macrophages, adipocytes:** Modulate HSC function.

•**Signaling axes:**

- •CXCL12–CXCR4: Anchors cells to the niche.
- •VLA-4–VCAM-1: Adhesion molecules.
- •SCF–c-KIT, TPO–MPL: Stem cell survival and proliferation.

•**“HSCs behave not only according to their own genetics, but also based on their**

HSC Nişleri

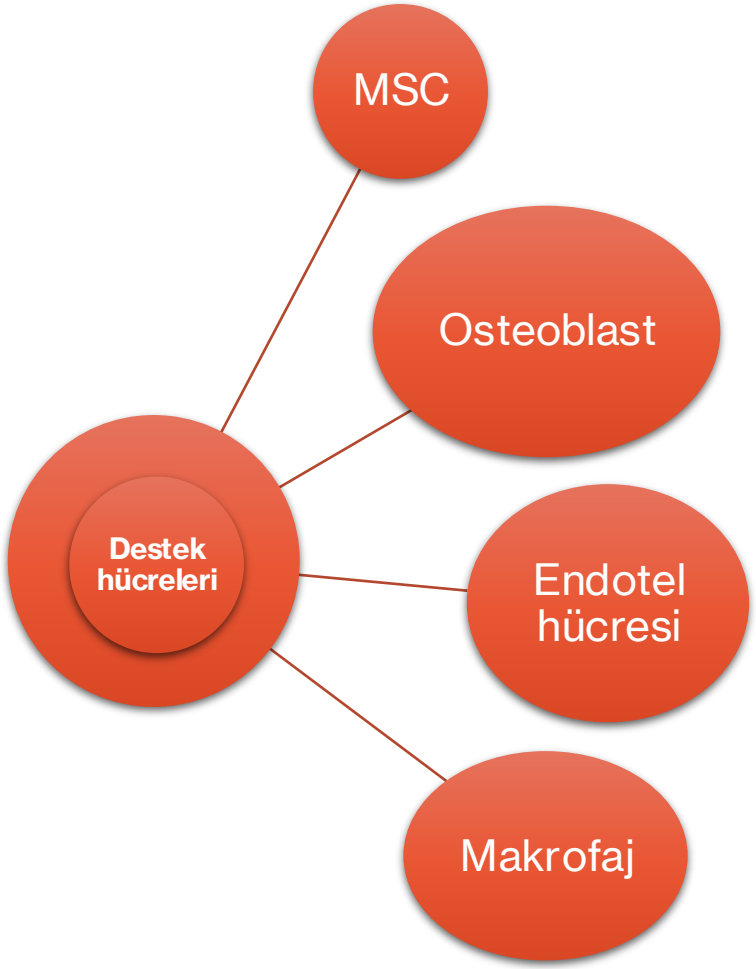
İki ana niş:

Endosteal niş:

- Kemik yüzeyine yakın
- HSC'leri quiescent tutar

Vasküler niş:

- Sinüzoid çevresi
- Proliferasyon ve mobilizasyon



Hematopoietic Stem Cell (HSC) Niches

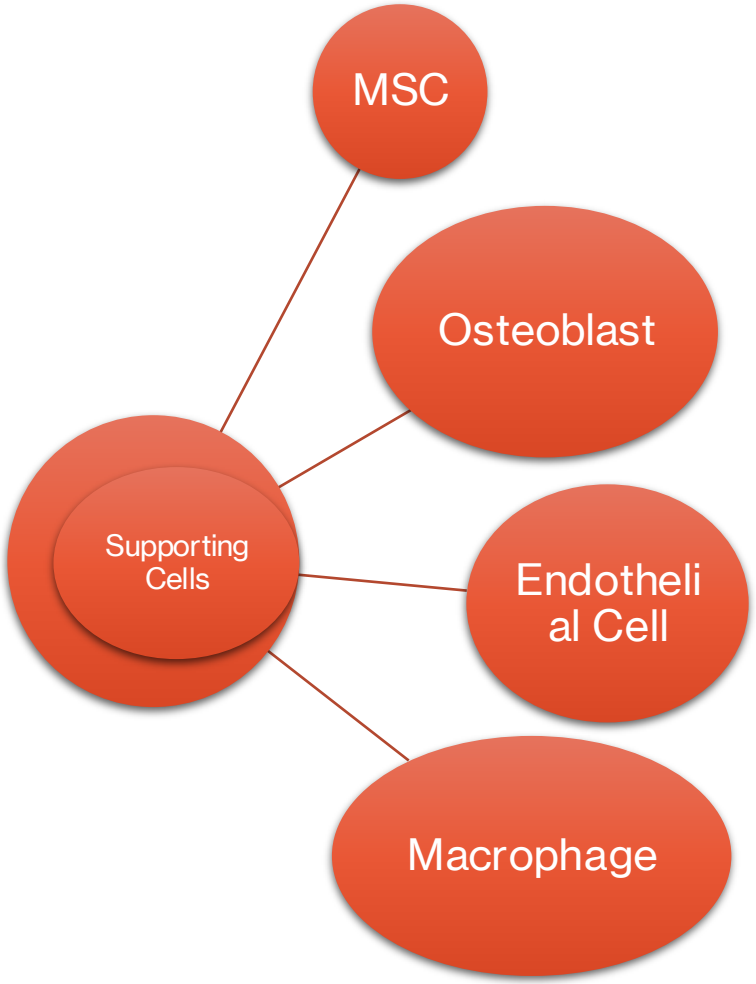
Two Main Niches

Endosteal Niche

- Near bone surface,
- HSC'leri quiescent tutar

Vascular Niche

- Around sinusoids,
- Proliferation & mobilization"



Mikroçevre Sinyalleri

Önemli eksenler:

CXCL12 – CXCR4 (retansiyon, göç)

VLA-4 – VCAM-1 (adezyon)

SCF – c-KIT (hayatta kalma)

TPO – MPL (self-renewal)

Klinik bağlantı:
•CXCR4 inhibitörü (Pleriksafor) nakillerde mobilizasyon için kullanılır.

Microenvironment Signals

Key axes:
- CXCL12 – CXCR4 (retention, migration)
- VLA-4 – VCAM-1 (adhesion)
- SCF – c-KIT (survival)
- TPO – MPL (self-renewal)

- **Clinical connection:**
CXCR4 inhibitor (Plerixafor) is used for mobilization in transplants.

Özellik	LT-HSC	ST-HSC	MPP
Kendini yenileme	+++	+	-
Diferansiyasyon	+	++	+++
Proliferasyon	Düşük	Orta	Yüksek
Yüzey marker	CD34–	CD34+	FLT3+

LT-HSC / ST-HSC / MPP Farkları

Mesaj:

→ Kısa ömürlü popülasyonlar ana işi yapar, LT-HSC arka planda bekler.

Differences Between LT-HSC / ST-HSC / MPP

Message:

→ Short-lived populations do most of the work, LT-HSC waits in the background.

Feature	LT-HSC	ST-HSC	MPP
Self-renewal	+++	+	–
Differentiation	+	++	+++
Proliferation	Low	Medium	High
Surface marker	CD34–	CD34+	FLT3+

Normal vs Malign Hematopoez

Normal hematopoez:
- Kontrollü proliferasyon
- Doğru farklılaşma
- Programlı hücre ölümü
- Mikroçevre ile dengeli ilişki

Malign (lösemik) hematopoez:
- Kontrolsüz proliferasyon
- Farklılaşma blokajı
- Apoptozdan kaçış
- Mikroçevreyi manipüle etme

Lösemi = sadece “çok hücre” değil, **doğru hücre değil!**

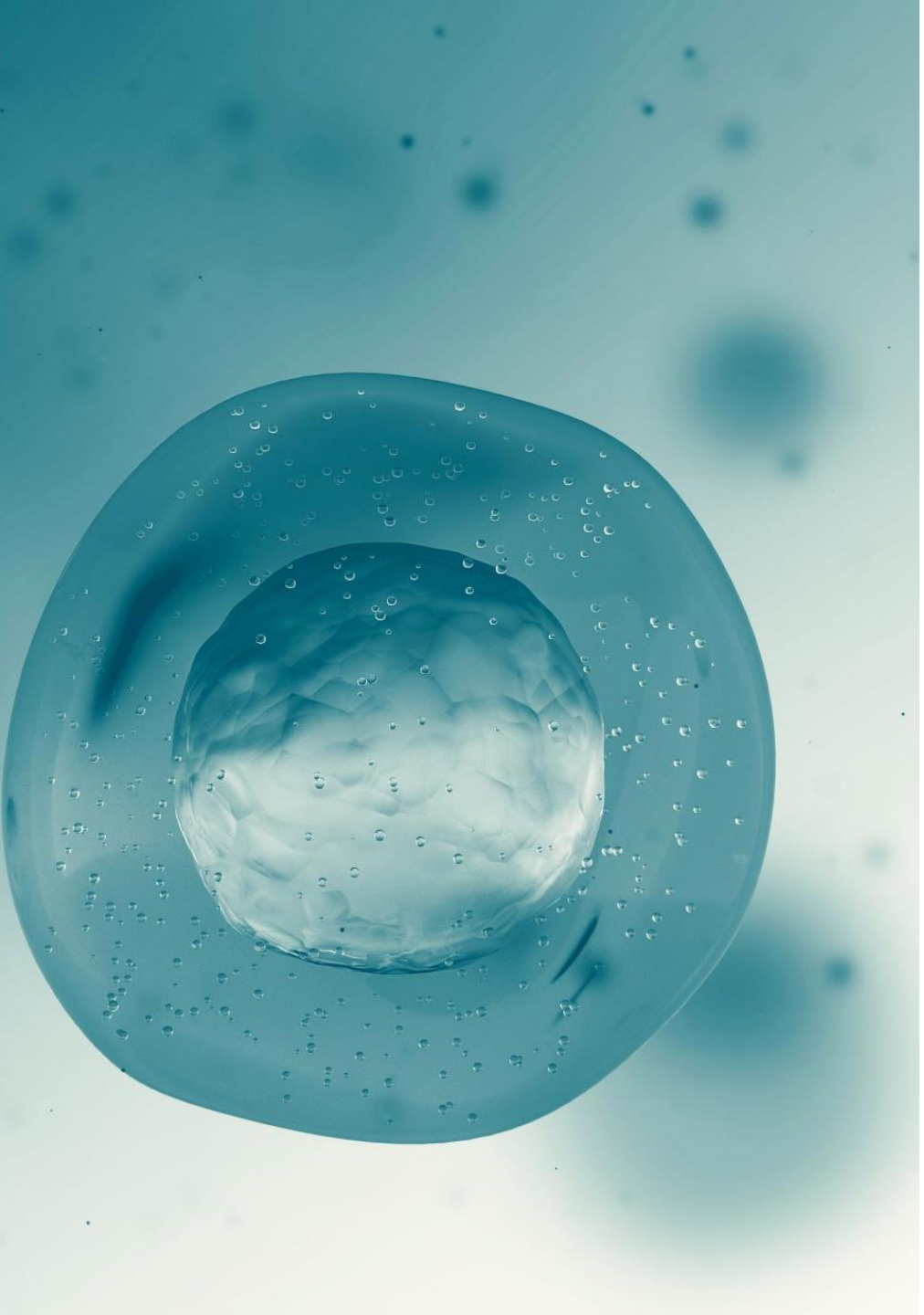
Normal vs Malign Hematopoiesis

Controlled proliferatioin
Proper differentiation
Balanced relátionship
Balanced relationship with microenvironvonment

Malignant (leukemic) hematopoiesis:

- Uncontrrolled proliferation
- Differentiation blockage
- Escape from apoptosis
- Manipulate microenvironment

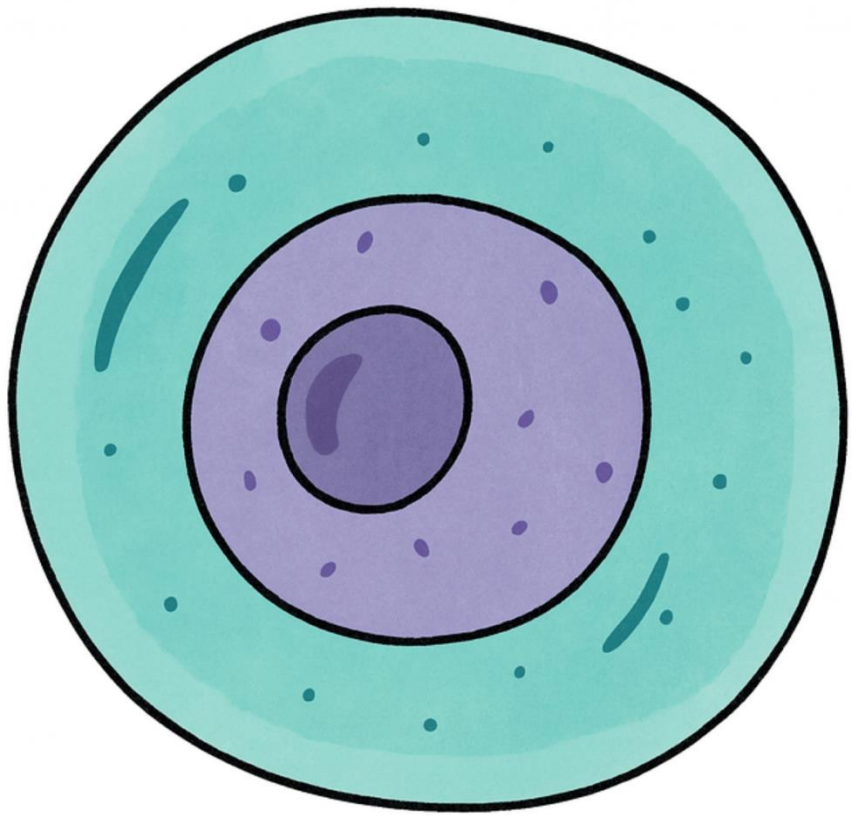
Leukemia = not only "many cells" but improper cells!



Kanserde Stem Cell Modeli (CSC Hipotezi)
Tüm kanser hücreleri aynı değildir

- **Kanser kök hücresi (CSC):**
  - Self-renewal kapasitesi var
  - Tümörün devamlılığından sorumlu
  - Genellikle nadir popülasyon
- Diğer hücreler → sınırlı bölünür, kısa ömürlü

Cancer Stem Cell Model (CSC Hypothesis)



Not all cancer cells are the same.

- Cancer stem cell (CSC):
  - → Has self-renewal capacity
  - → Responsible for tumor maintenance
  - → Other cells → limited division, short-lived

Lösemiye Özgü Kavram:
LSC (Leukemia Stem Cell)
LSC = Leukemia Stem Cell

AML'de 1997'de tanımlandı
(Bonnet & Dick)

Özellikleri:

- Normal HSC'ye benzer
- Kendini yeniler
- Klonal popülasyon üretir
- Kemoterapiye dirençli
- Nişi kullanır

MESAJ:
Lösemi = LSC hastalığıdır.

Concept Unique to Leukemia:
LSC (Leukemia Stem Cell)

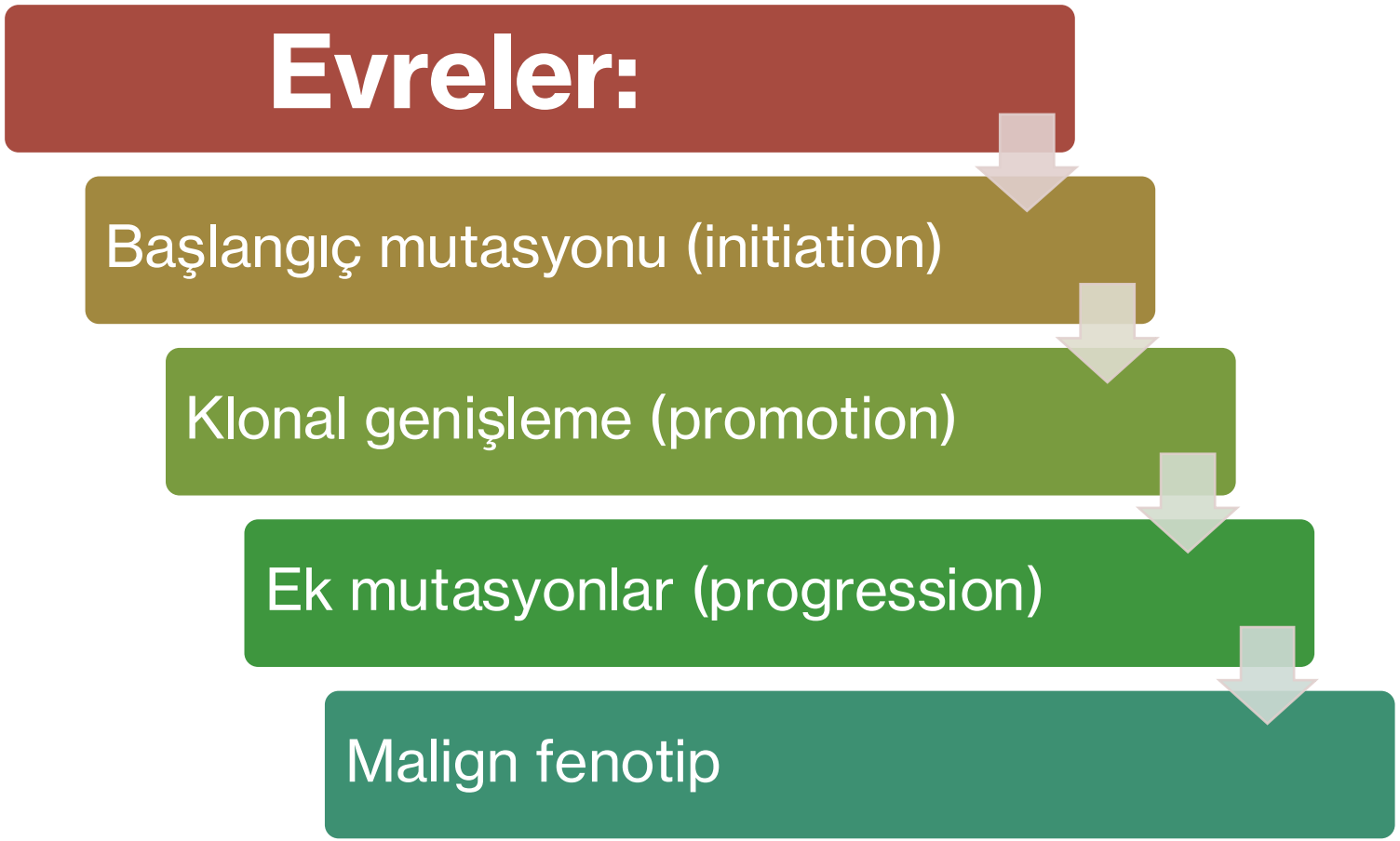
Defined in AML in 1997 (Bonnet & Dick)

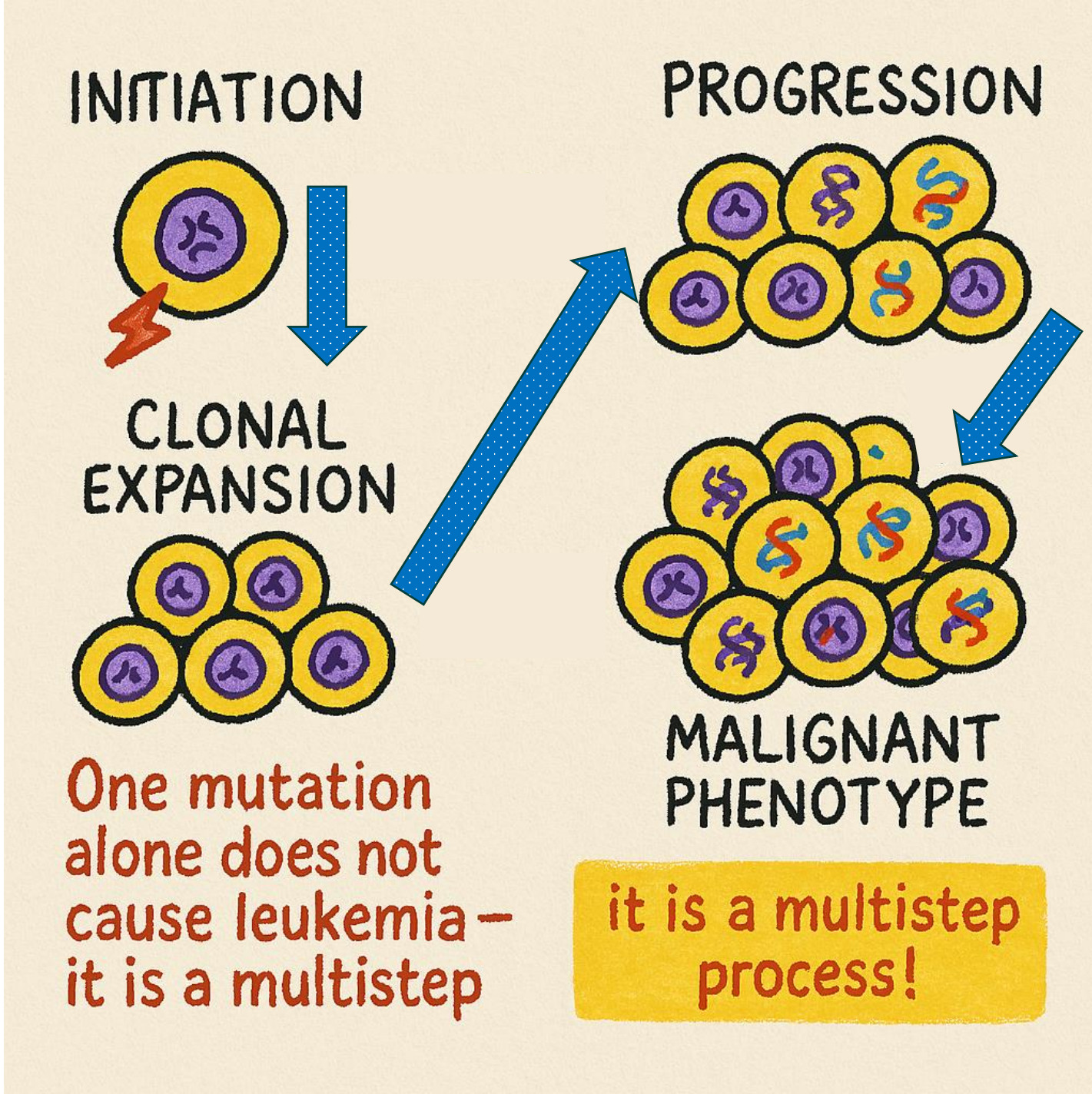
Characteristics:

- Similar to normal HSC
- Self-renewal
- Produce clonal population
- Chemotherapy-resistant

MESSAGE:
Leukemia is an LSC disease.

Kanser Gelişimi = Çok Basamaklı Süreç
“Tek mutasyon = tek başına lösemi yapmaz.”




INITIATION
PROGRESSION
CLONAL EXPANSION
MALIGNANT PHENOTYPE
One mutation alone does not cause leukemia – it is a multistep
it is a multistep process!

Prelösemik Mutasyonlar Neler? Prelösemik HSC'lerde sık mutasyonlar:

Epigenetik düzenleyiciler:

- DNMT3A
- TET2
- ASXL1
- IDH1/2

Bu mutasyonlar **self-renewal avantajı sağlar**

Ama **tam lösemi fenotipi oluşturmaz**

Mesaj:
"Epigenetik first hit → zemin hazırlar"

What Are Preleukemic Mutations?

Epigenetic Regulators:

- DNMT3A
- TET2
- ASXL1
- IDH1/2

Those mutations **provide self-renewal advantage**

But do not **produce full leukemic phenotype**

ESSAGE:
pigenetic first hit → sets the stage™

LSC (Leukemia Stem Cell) Oluşumu
İkinci / üçüncü “hit” eklendiğinde:

Farklılaşma blokajı (ör. PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, NPM1)

Proliferasyon sinyali (ör. FLT3-ITD, NRAS/KRAS)
→ Hücre artık **lösemik kök hücre (LSC)** haline gelir.

LSC Özellikleri:

Kendini yeniler

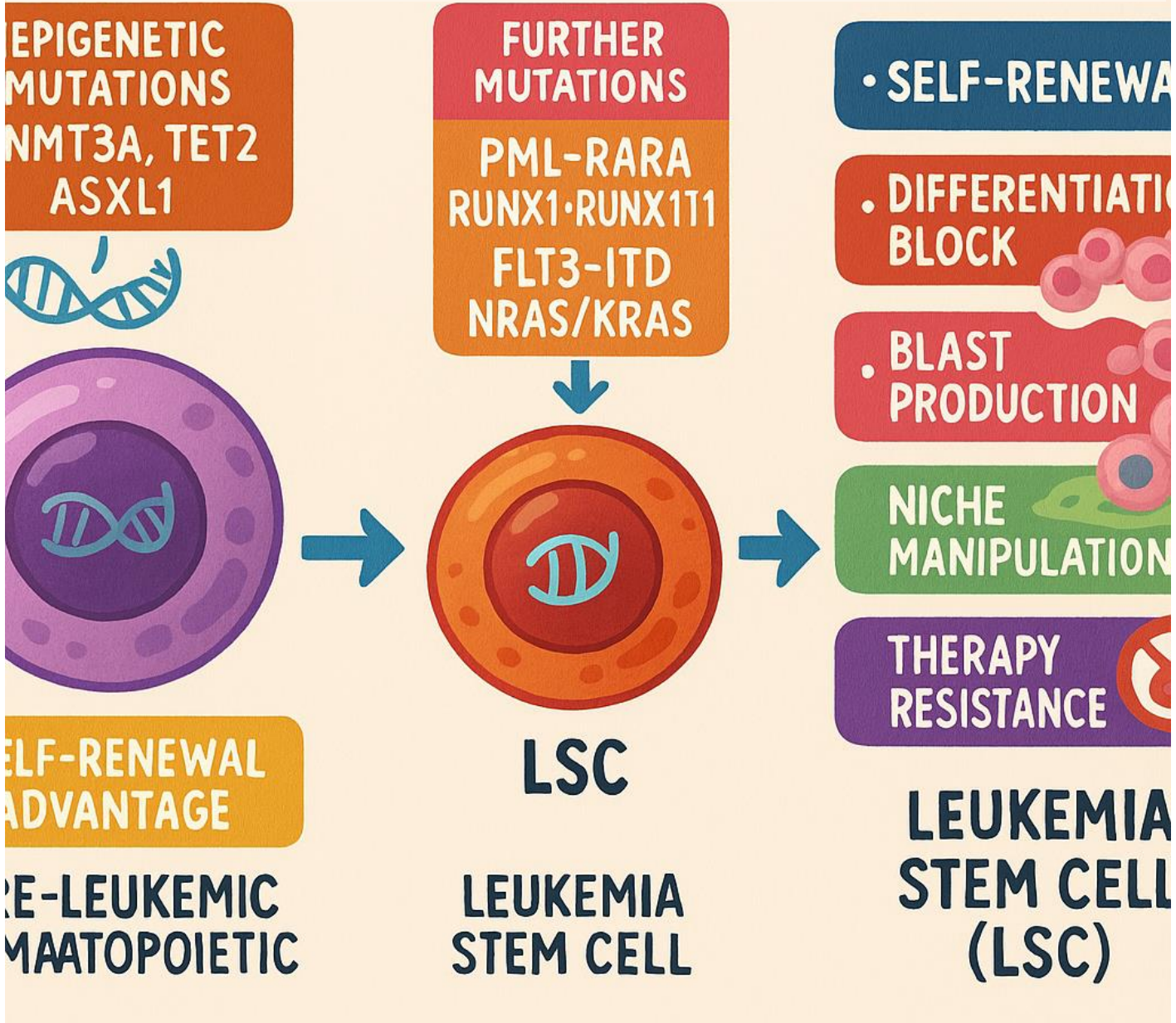
Diferansiyasyon engelli

Blast üretir

Nişi manipüle eder

Tedaviye dirençlidir

Formation of leukemia Stem Cells (LSC) in acute leukemia



Özellik	HSC	LSC
Kendini yenileme	✓	✓✓✓
Diferansiyasyon	✓	✗
Proliferasyon	Dengeli	Kontrolsüz
Metabolizma	Glikoliz	OXPHOS ↑
Nişe bağımlılık	Var	Daha fazla!
Tedavi duyarlılığı	Duyarlı	Dirençli

Ana fikir:
AML = LSC hastalığıdır.

Attribute	HSC	LSC
Self-renewal	✓	✓✓✓
Differentiation	✓	✗
Proliferation	Balanced	Uncontrolled
Metabolism	Glycolysis	OXPHOS↑
Niche dependence	Present	More!
Therapy sensitivity	Sensitive	Resistant

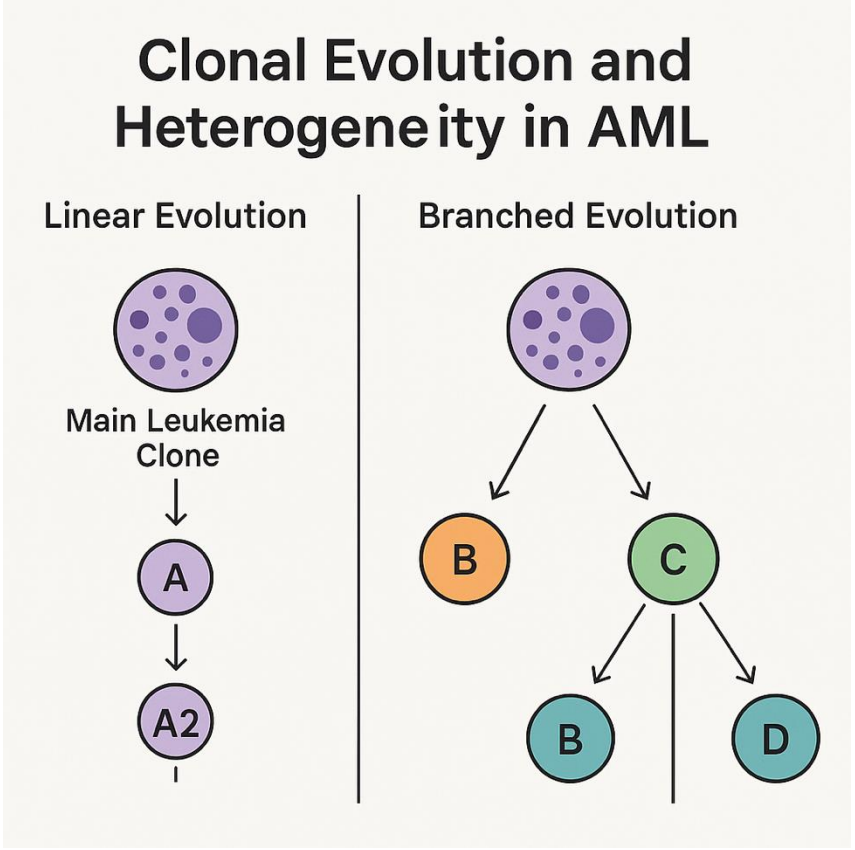
MAIN IDEA:
AML = LSC disease

Klonal Evrim ve Heterojenite
AML tek klondan oluşmaz → birçok alt klon vardır.

Klonal evrim modelleri:

Lineer evrim:
Klon A → A1 → A2

Dallanmış evrim:
Klon A → B, C, D (aynı anda farklı alt klonlar)



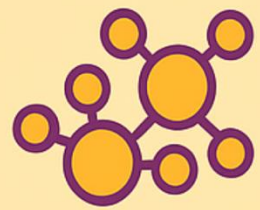
Mutasyon Sınıfları

AML'de yüzlerce mutasyon tanımlandı ama 3 **ana işlevsel gruba** ayırmak işleri kolaylaştırır:

1. Farklılaşma blokajı



2. Proliferasyon / sinyal aktivasyonu

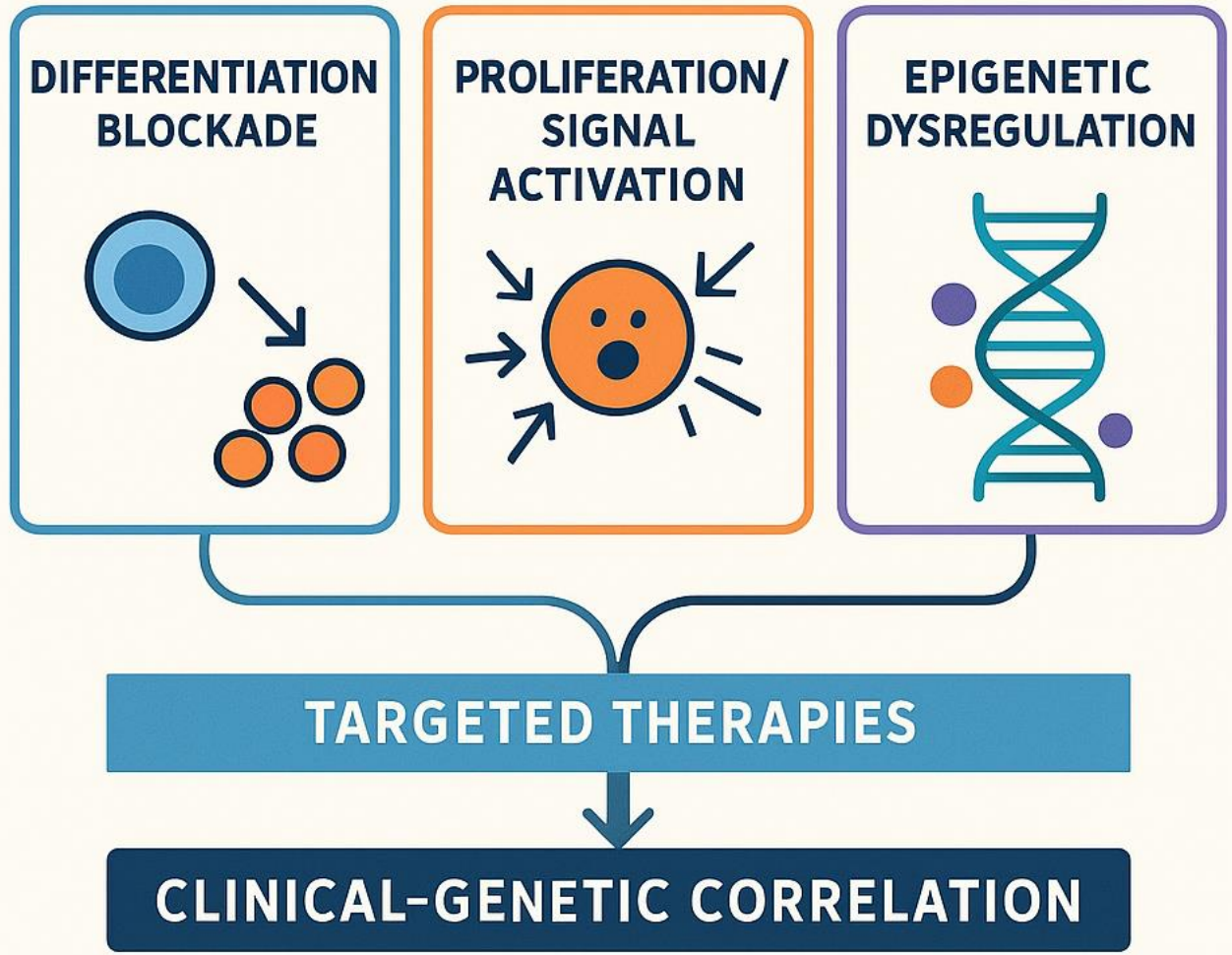


3. Epigenetik / transkripsiyonel düzenleme



Bu model klinik-genetik korelasyon ve **hedefe yönelik tedaviler** için temel oluşturur.

WHY MUTATION CLASSIFICATION?



Farklılaşma Blokajı: Kavram

Normalde progenitör hücre -> olgun hücreye dönüşür

•TF (transkripsiyon faktörü) veya füzyon ürünleri bu süreci durdurur.

•Hücre “yarı ham” halde takılır → **BLAST birikir**

Örnekler:
•PML-RARA (APL)
•RUNX1-RUNX1T1 (t(8;21))
•CBFB-MYH11 (inv(16))
•NPM1 mutasyonu
•CEBPA mutasyonu

Sınıf 1: Farklılaşma Blokaji

Örnek 1: PML-RARA
(Akut Promiyelositik Lösem i – APL)

t(15;17) → **PML–RARA** füzyonu
→ **RARα** inhibisyonu

Hücre promiyelosit aşamasında kilitlenir

Klinik: • Auer çubukları
• DIC riski

Tedavi: ATRA + arsenik
füzyon yıkılır

KÜR ŞANSI YÜKSEK

Örnek 2:
RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYHI11

- CBF füzyonlan (Core –binding factor)
- Olgunlaşmayı engeller
- Çoğunlukla ek mutasyon gepkir (KIT, RAS)

Bu sınıf farklılaşmayı bloke eder → lösemi gelişimine zemin hazırlar.

Engin Kelkitli

Differentiation Blockade: Concept

Normally, progenitor cell → mature cell

- TF (transcription factor) or fusion products halt this process
- Cell gets “stuck” in an immature state → **BLASTs** accumul

Examples:

- PML-RARA (APL)
- RUNX1-RUNX1T1 (t(8;21))
- CBFB-MYH11 (inv(16)
- NPM1 mutation
- CEBPA mutation

PML-RARA (APL)

t(15;17) → PML-RARA füzyonu

•RARA reseptörü çekirdek içinde **corepressor/HDAC** kompleksine bağlı kalır
→ Transkripsiyon baskılanır
→ Promiyelosit → olgunlaşamaz

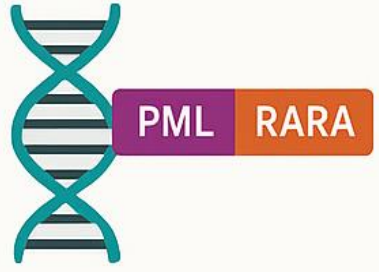
Klinik:
•FAB M3
•DIC riski

Tedavi:
•ATRA + Arsenik → füzyon yıkılır → farklılaşma başlar
✅ Patogenez temelli KÜR edilebilen ilk lösemi!

PATHOGENESIS OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

(APL, PML–RARA FUSION)

1



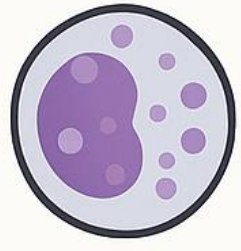
t(15;17) translocation creates PML–RARA fusion gene

2



RARA receptor remains bound to corepressor/H DDAC complex, blockin transcription

3



Promyelocytes cannot mature

4



Clinical: FAB M3 high risk of DIC

5



Treatment: ATRA + Arsenic breaks the fusion differentiation resumes

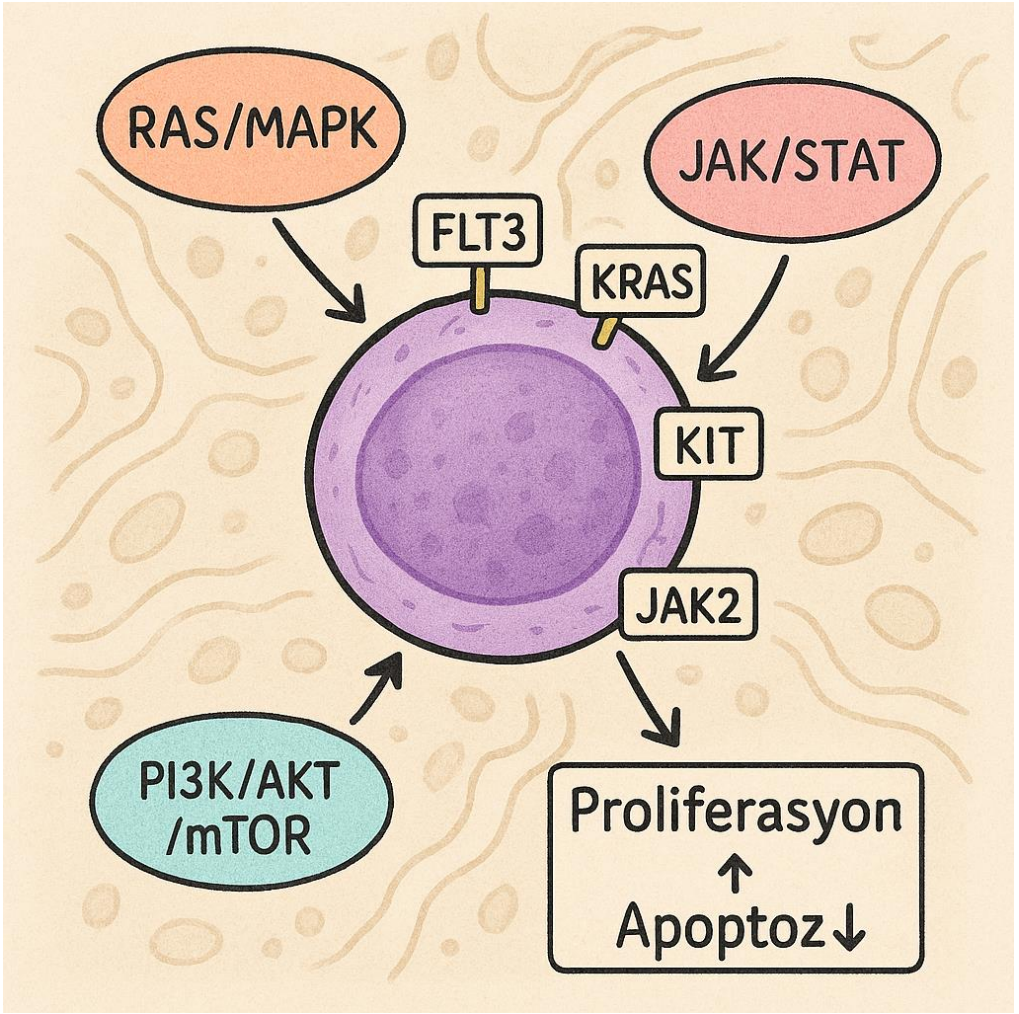
Proliferasyon / Sinyal Mutasyonları

Bu mutasyonlar hücreye **“bölün, durma!”** sinyali verir.

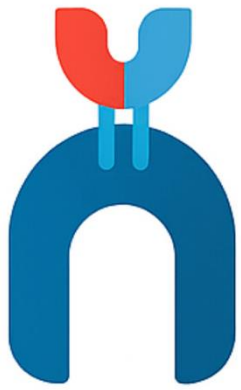
En sık örnekler:
- FLT3-ITD / FLT3-TKD
- NRAS / KRAS
- KIT
- JAK2

Mekanizmalar:
- RAS/MAPK aktivasyonu
- PI3K/AKT/mTOR
- JAK/STAT

Sonuç:
- Hücre döngüsü ↑
- Apoptoz ↓
- Klonal ekspansiyon



Sınıf 2: Proliferasyon / Sinyal Aktivasyonu



Örnek 1: FLT3-ITD (İçsel tandem duplikasyon)

- FLT3 reseptörü sürekili "açık"
  → RAS/MAPK, PI3K, STAT5
  yolları aktif → **patlama gibi çoğalma.**



⚠ **Prognoz**: kötü; nüks riski yüksek.

✅ **Tedavi**: FLT3 inhibitörleri (midostaurin, gilteritinib).





Örnek 2: NRAS/KRAS, KIT, JAK2

- RAS/MAPK veya JAK/STAT
  üzerinden **proliferasyon**
  sinyali artar.



❌ Tek başınaAML değil: genelde
farklılaşma blokajı ile birleşir.

FLT3-ITD

FLT3 = tirozin kinaz reseptör

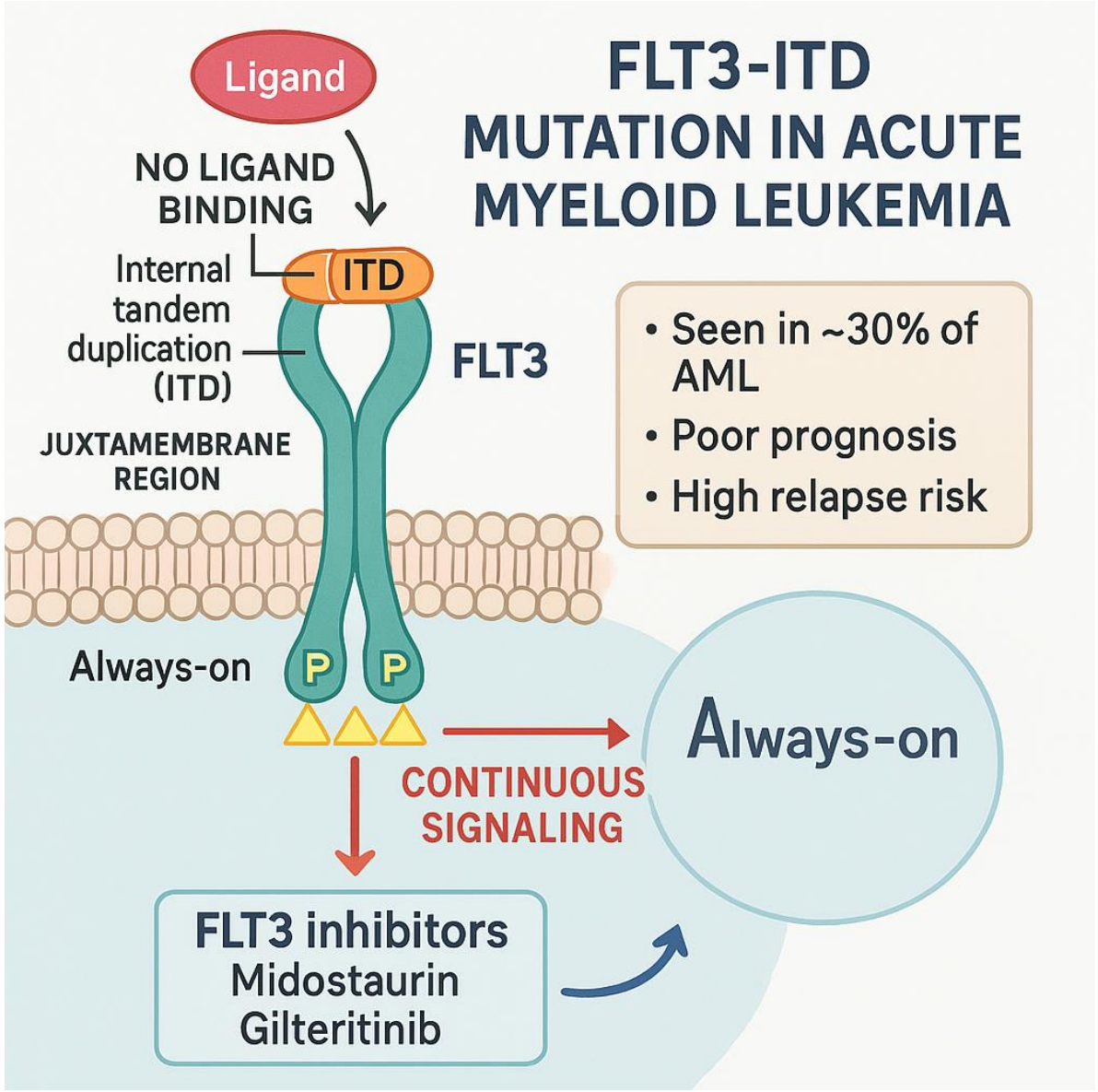
•ITD = internal tandem duplication (juxtamembrane bölge)
→ Reseptör kendini fosforile eder (ligand yokken bile!)
→ Sinyal sürekli aktif

Klinik:

•AML'nin %30'unda var
•Kötü prognoz
•Nüks riski yüksek

Tedavi:

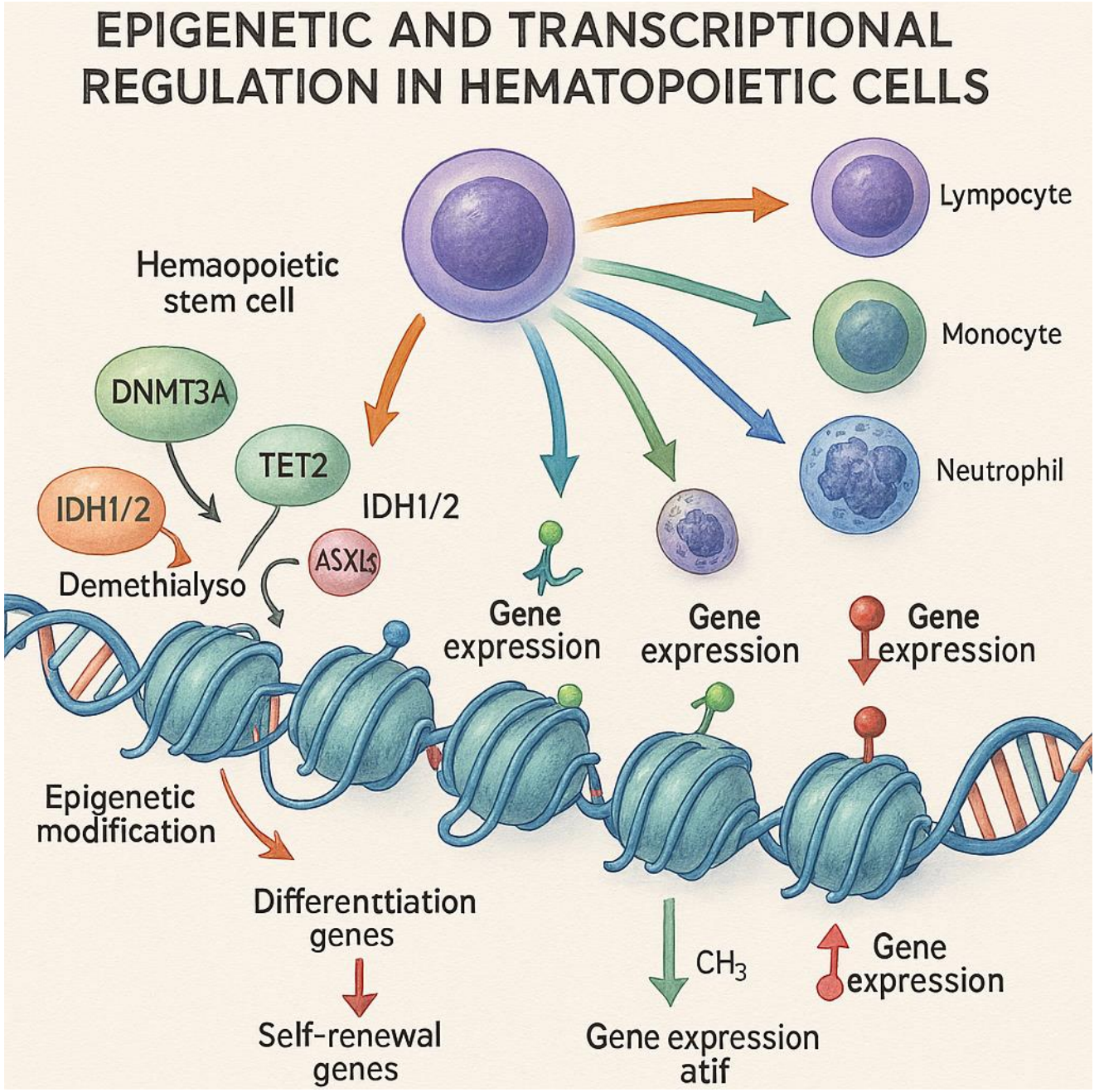
•FLT3 inhibitörleri (Midostaurin, Gilteritinib)



Epigenetik / Transkripsiyonel Düzen
Bu mutasyonlar **gen ifadesini** değiştirir (DNA dizisini değil!)

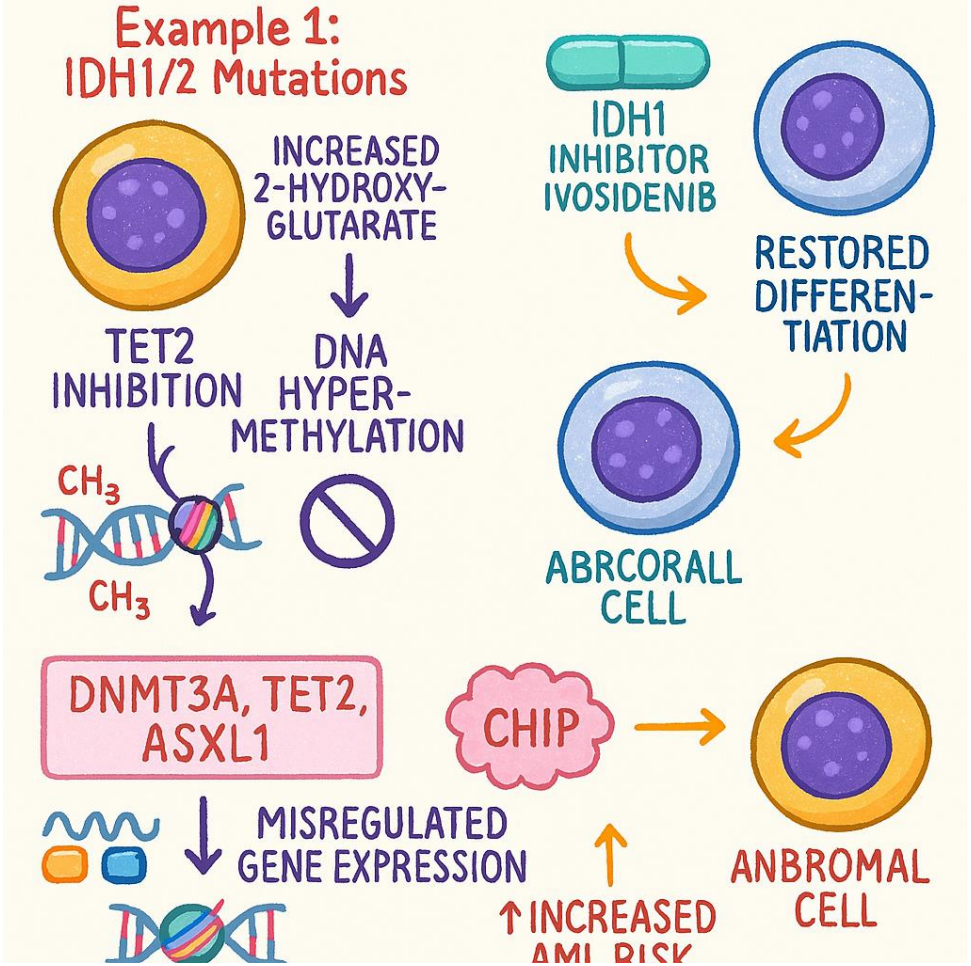
Örnekler:
- DNMT3A (DNA metiltransferaz)
- TET2 (demetilasyon)
- IDH1/2 (onkometabolit üretir)
- ASXL1 (kromatin düzenleyici)
- EZH2 / KMT2A (histon modifikasyonu)
- Splicing (SRSF2, SF3B1)
- Kohezom (STAG2)

Sonuç:
→ Gen açılıp/kapanması bozulur
→ Farklılaşma genleri sessiz
→ Self-renewal genleri aktif



EPİGENETİK / TRANSKRİPSİYONEL DÜZENLEME

- **Örnek 1: IDH1/2 mutasyonları**
  - Onkometabolit 2-hidroksiglutarat ↑ → TET2 inhibisyonu → DNA hipermetilasyonu → farklılaşma durur.
  - **Tedavi**: IDH1 (ivosidenib), IDH2 (enasidenib) inhibitörleri → farklılaşma geri gelir.
- **Örnek 2: DNMT3A, TET2, ASXL1**
  - DNA/histon metilasyonu bozulur → gen ekspresyonu yanlış ayarlanır.
  - CHIP ile ilişkili; AML riskini artırır.



IDH1/2 Mutasyonu

Normalde:

IDH1/2 → α-ketoglutarat üretir

Mutasyonda:

IDH1/2 → **2-hidroksiglutarat (2-HG)** üretir (onkometabolit)

2-HG ne yapar?

•TET2'yi inhibe eder

•DNA hipermetilasyonu

•Diferansiyasyon blokajı

Klinik:

•AML'de %10-15

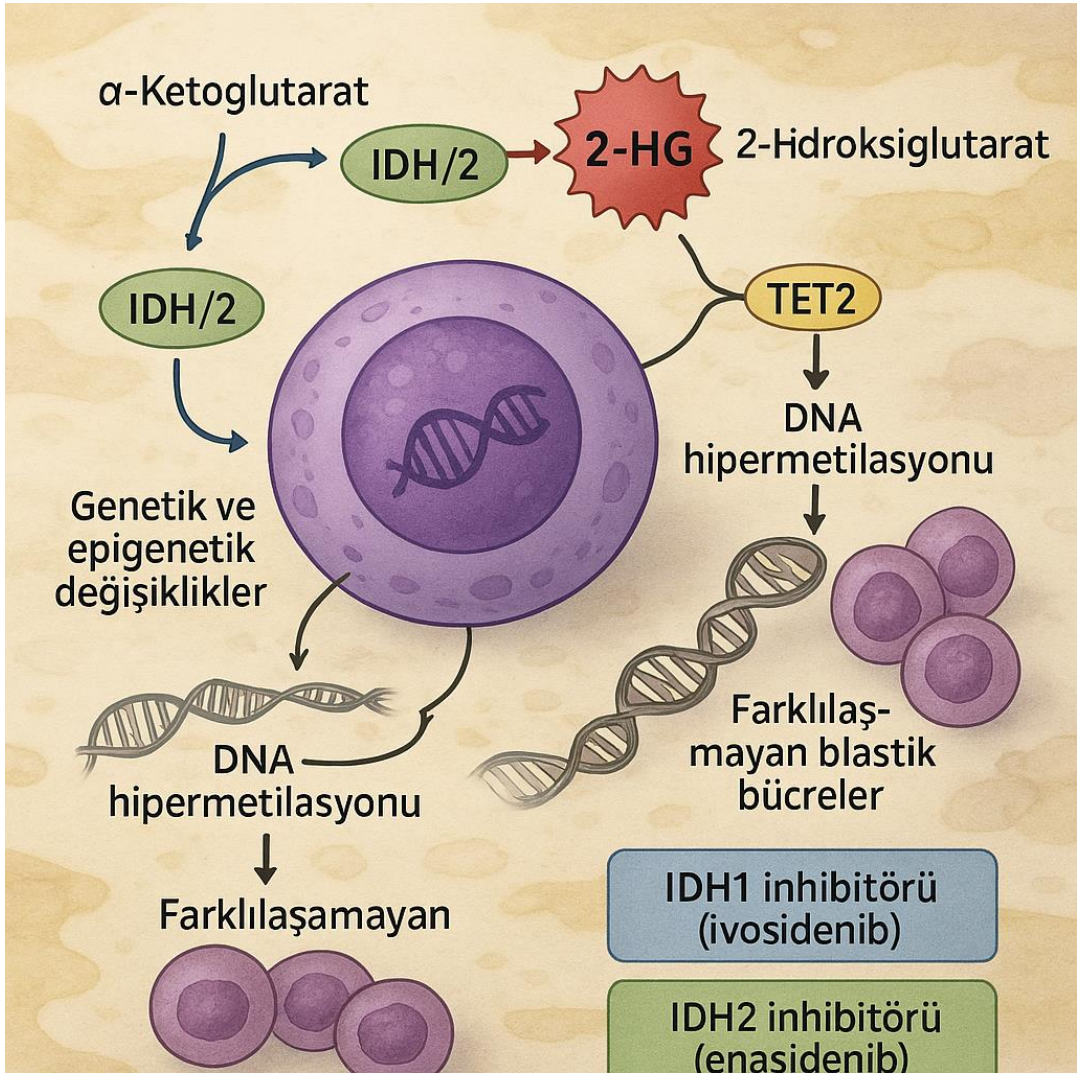
•MRD takibinde önemli

Tedavi:

•IDH1 inhibitörü: Ivosidenib

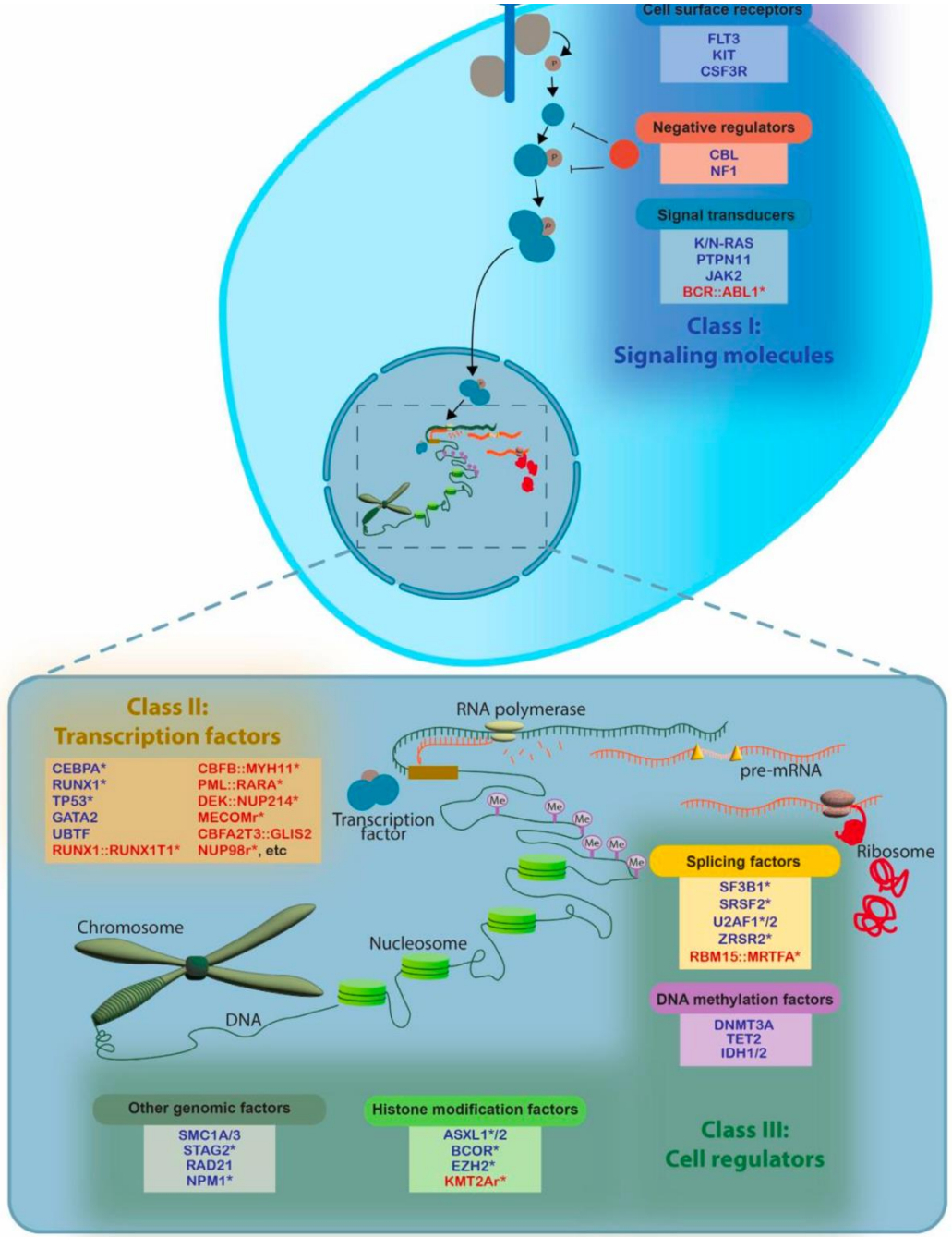
•IDH2 inhibitörü: Enasidenib

→ Farklılaşma sendromu yapabilir!



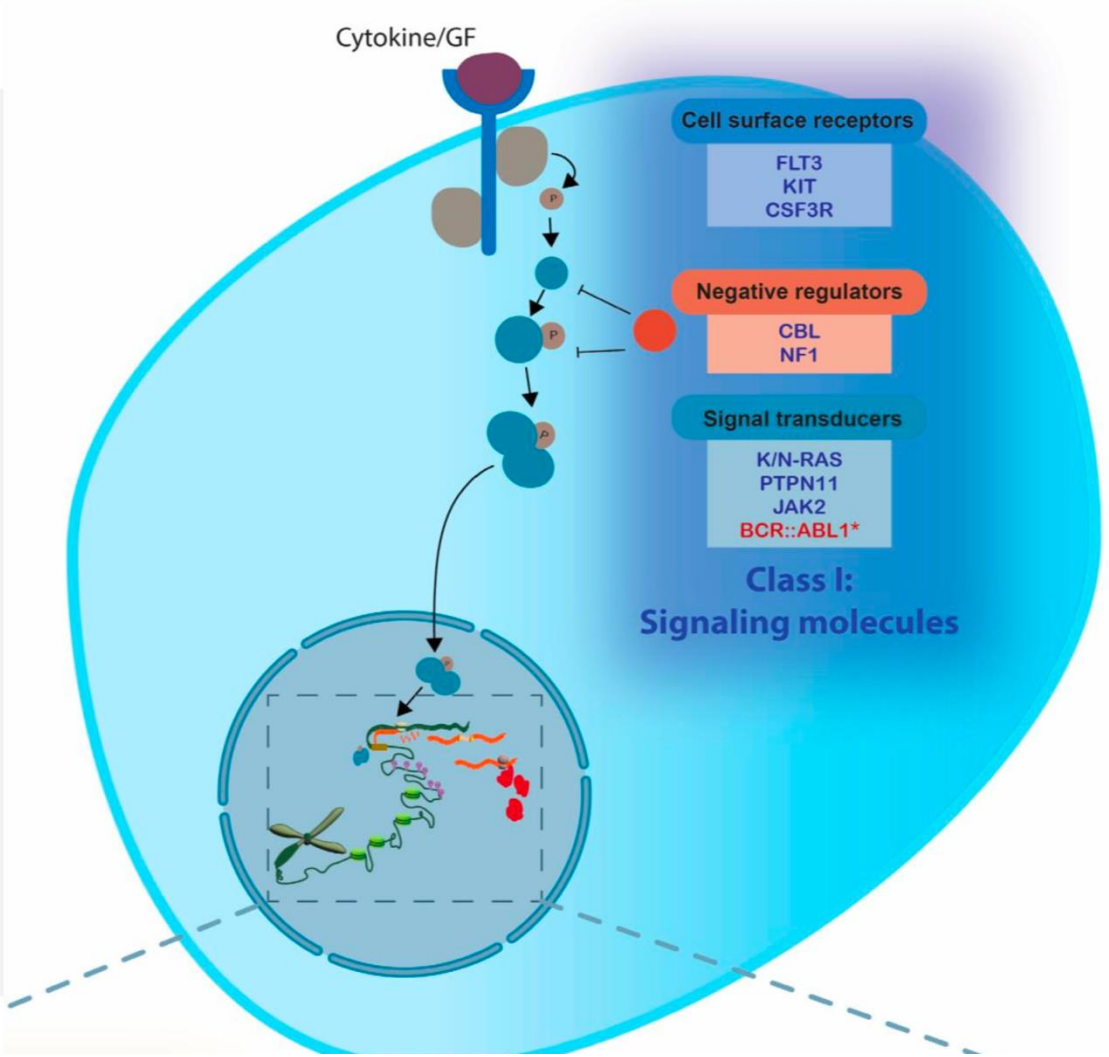
AML : Multi Hit Teoremi

- **Class I : Sinyal Molekülleri**
  - Typically gain-of-function **(GOF)** mutations in cell surface receptors and downstream signal transducers or loss-of-function **(LOF)** mutations in their negative regulators
- **Class II : Transkripsiyon Faktörleri**
  - Lesions instead impact key transcription factors, being mainly **LOF** mutations, which result in defective differentiation.
- **Class III : Epigenetik Regülatörler**
  - DNA methylation and histone modification, other genome factors, and splicing factors



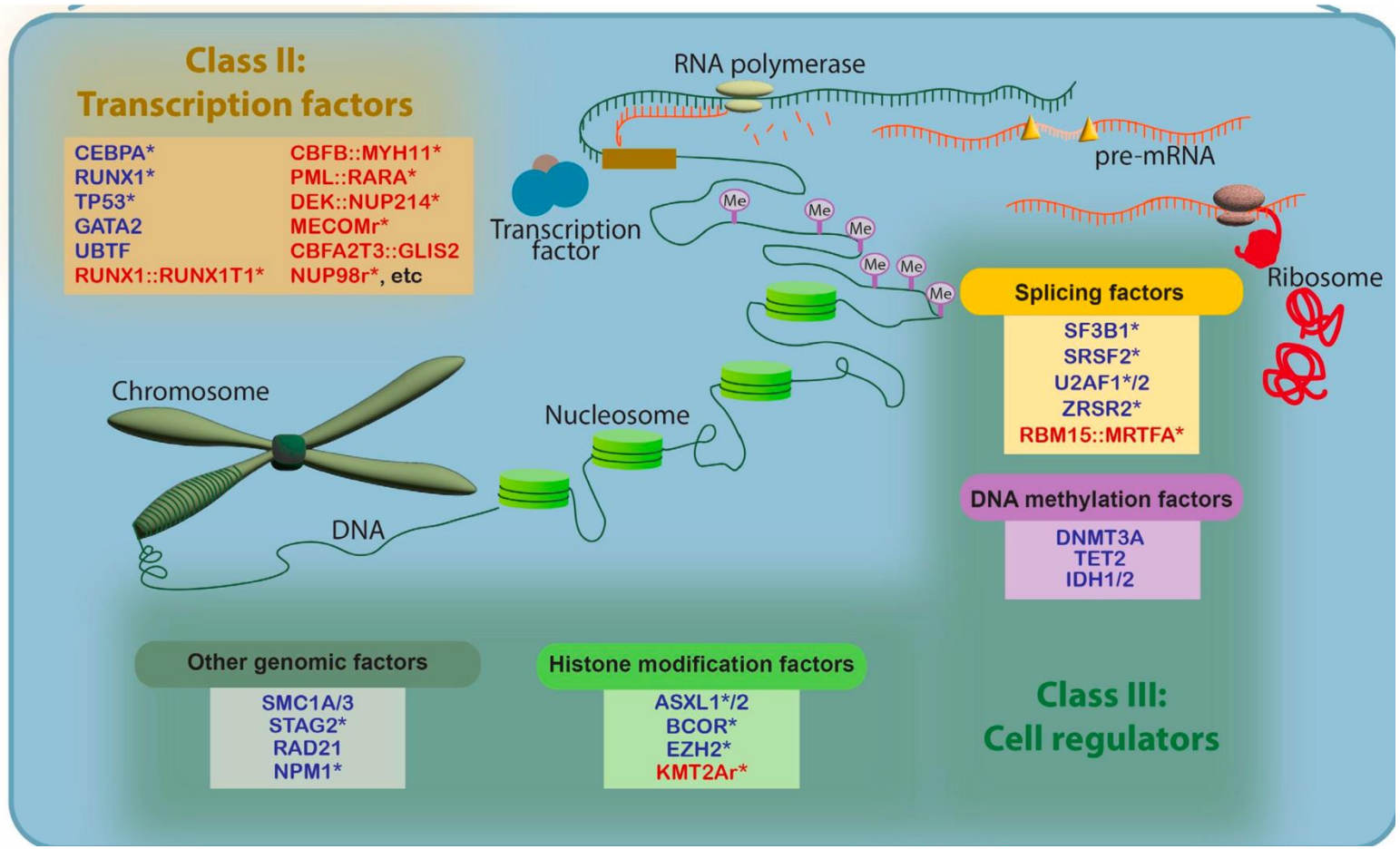
AML : Multi Hit Teoremi

- **<u>Class I : Sinyal Molekülleri</u>**
  - **Hücre Yüzeyi reseptörleri**
    - FLT-3
    - KIT
    - CSF3R
  - **Negatif Regülatörler**
    - CBL
    - NF1
  - **Sinyal transducer**
    - KRAS-NRAS
    - PTPN11
    - JAK2
    - BCR-ABL1



AML : Multi Hit Teoremi

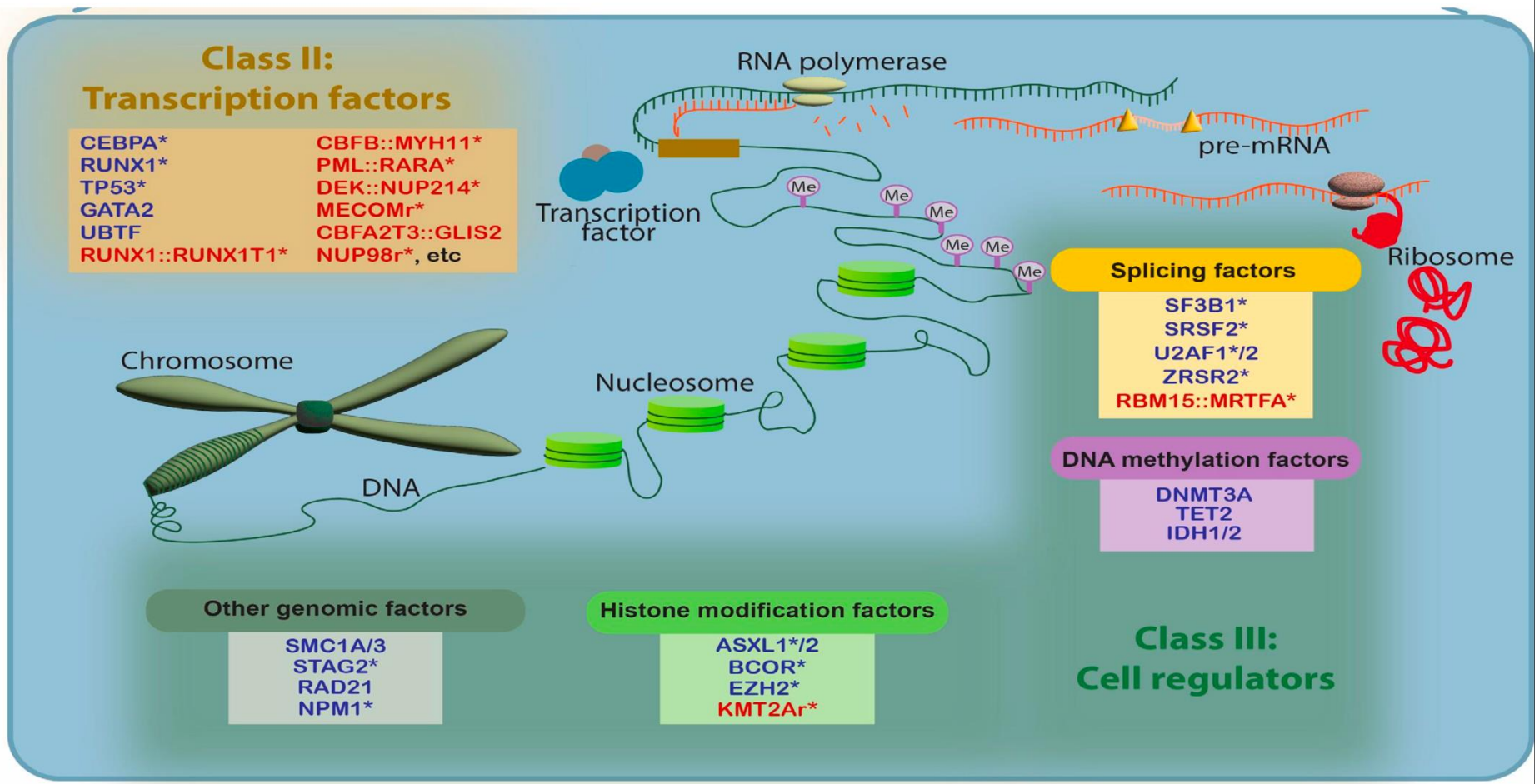
- **Class II : Transkripsiyon Faktörleri**
  - **CEBPA**
  - **RUNX1**
  - **TP53**
  - **GATA2**
  - **RUNX1::RUNXT1**
  - **CBFB::MHY11**
  - **PML::RARa**
  - **DEK:NUP214**
  - **MECOMr**



AML : Multi Hit Teoremi

- **Class III: Epigenetik Regülatörler**

  - **Splicing Faktörleri**
    - SF3B1
    - SRSF2
    - U2AF1
    - ZRSF2
  - **Histon Modifikasyon**
    - ASXL1/2
    - BCOR
    - EZH2
    - KMT2Ar
  - **DNA Metilasyon**
    - DNMT3A
    - TET2
    - IDH1/2
  - **Diğer Genomik**
    - STAG2
    - RAD21
    - NPM1
    - SMC1A

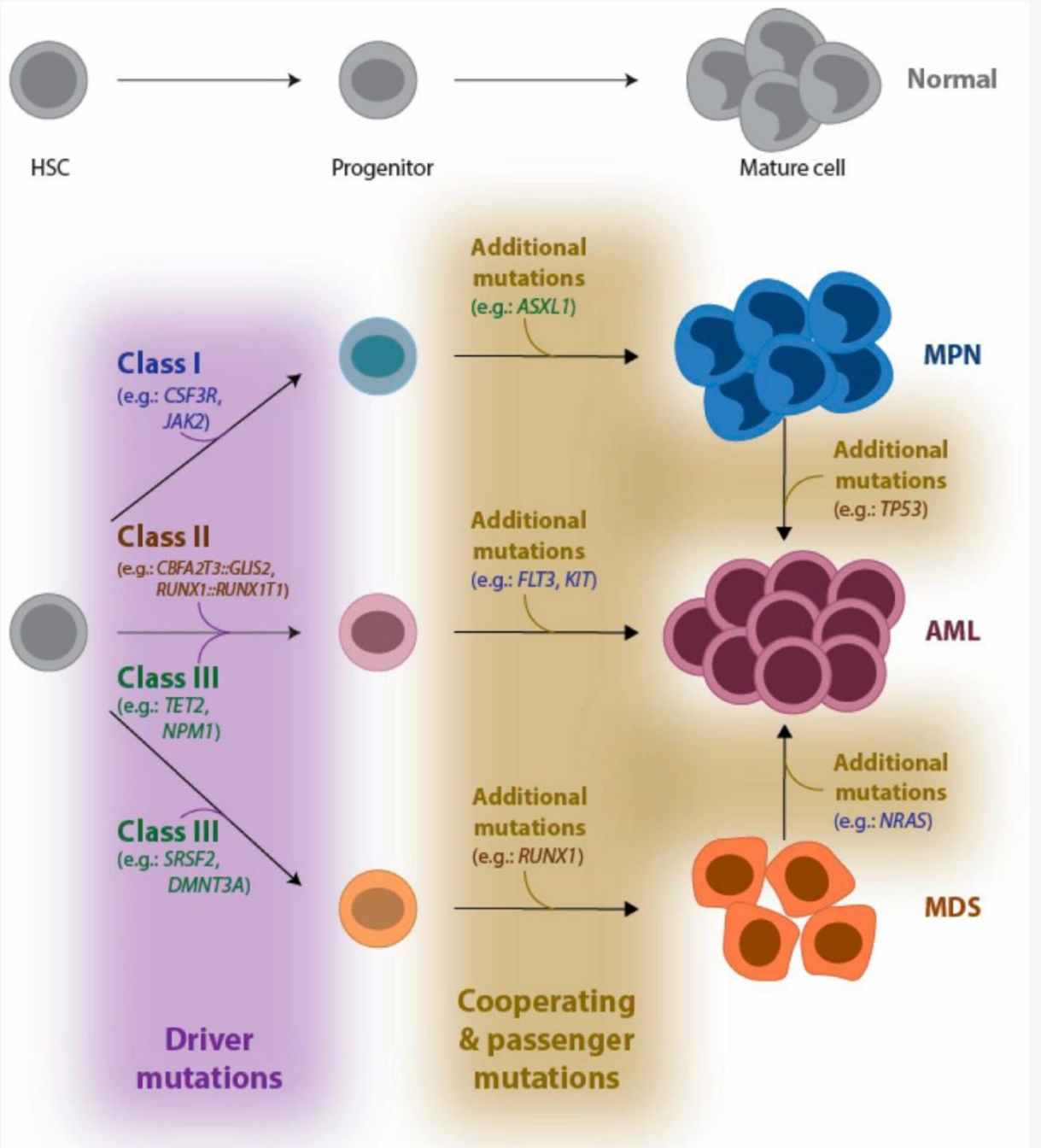


AML : Multi Hit Teoremi

AML Patogenezi

- **Class I Mut**
- **Class II Mut**
- **Class III Mut**

- Mutasyonlar ve eşlikçi mutasyonlar, gelişme zamanlarına göre hastalık gelişimi



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 30, 2013 VOL. 368 NO. 22

Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia

- **Denovo Bir AML hastasında**
- **Ortalama 10 mutasyon tespit ediliyor !!**

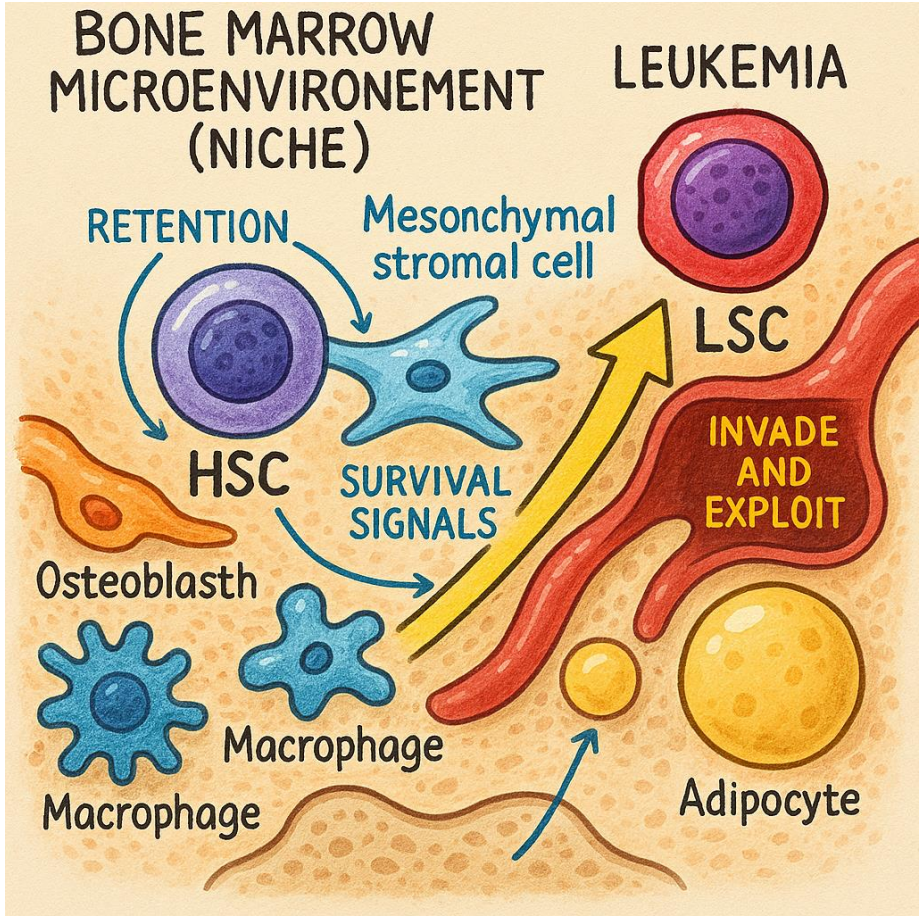
- Mutasyonlar 7 alt başlıkta inceleniyor
-
  - Tumor suppressors,
  - DNA methylation,
  - Signaling molecules,
  - Spliceosome complex
  - Chromatin modification,
  - Cohesin complex,
  - Myeloid transcription factors,

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Value
Mutation — no./total no. (%)	
NPM1	54/200 (27)
FLT3	56/200 (28)
DNMT3A	51/200 (26)
IDH1 or *IDH2*	39/200 (20)
NRAS or *KRAS*	23/200 (12)
RUNX1	19/200 (10)
TET2	17/200 (8)
TP53	16/200 (8)
CEBPA	13/200 (6)
WT1	12/200 (6)
PTPN11	9/200 (4)
KIT	8/200 (4)
Loss of 5 or del(5q)	16/195 (8)
Loss of 7 or del(7q)	20/195 (10)
11q23	7/195 (4)
t(15;17)	18/195 (9)
t(8;21)	7/195 (4)
inv(16)	12/195 (6)

Kemik İliği Mikroçevresi (Niş) Nedir?
Niş = HSC'nin yaşadığı ve kontrol edildiği ekosistem

Ana hücreler:
•Mezenkimal stromal hücreler
•Osteoblastlar
•Endotel hücreleri
•Makrofajlar
•Adipositler
Temel görevler:
•HSC'yi tutmak (retansiyon)
•Uykuda tutmak (quiescence)
•Yaşam sinyalleri göndermek
Lösemide?
→ LSC bu nişi "ele geçirir" ve kendi lehine kullanır!

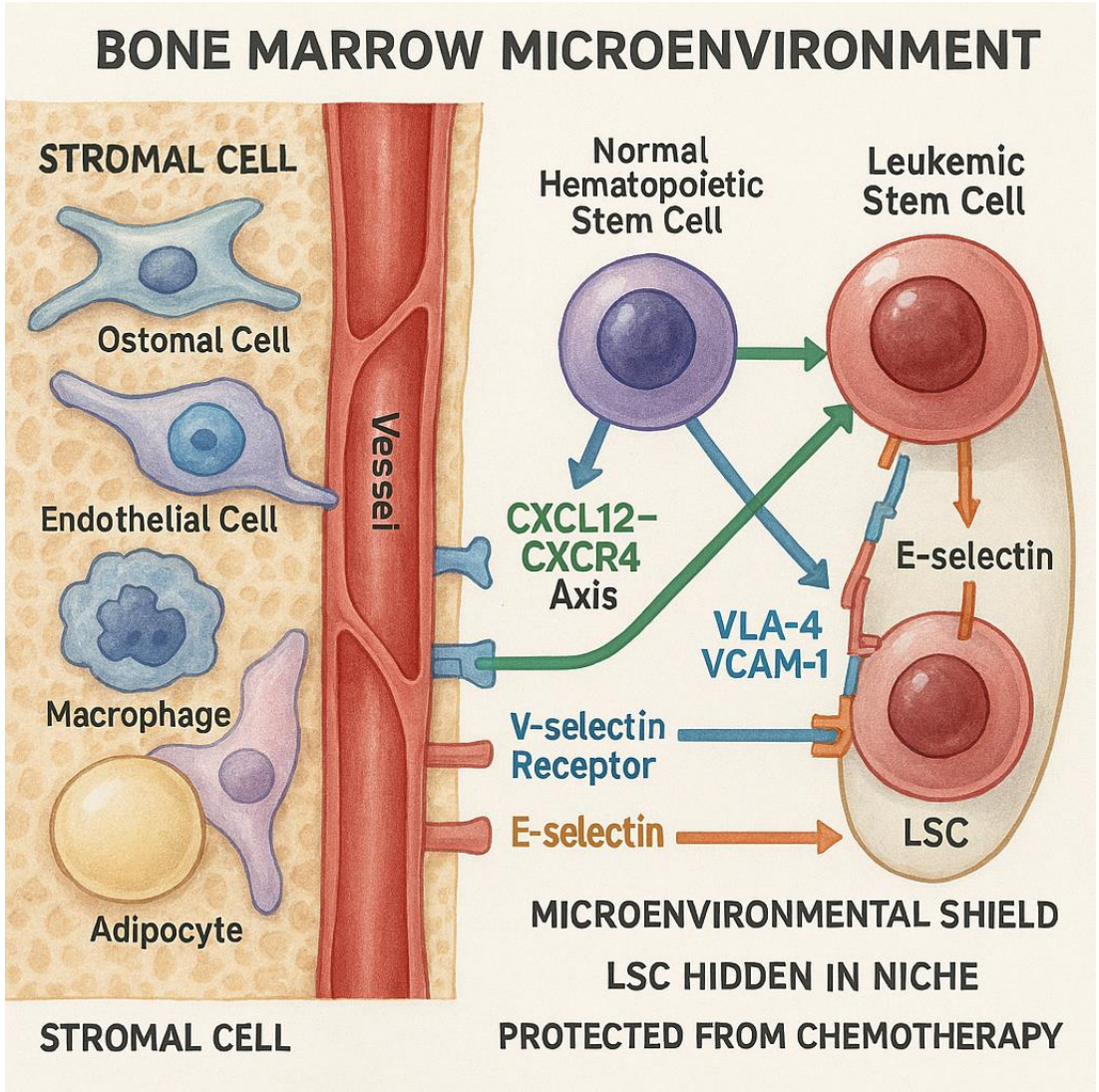


LSC Nişe Nasıl Tutunur?

En önemli bağlantı:
✅ CXCL12 (stromal) – CXCR4 (LSC)
→ LSC'yi nişe çeker ve orada saklar
→ Kemoterapi ulaşamaz

Diğer adezyon yolları:
•VLA-4 – VCAM-1
•E-selektin reseptörü

Klinik strateji:
Bu bağlantıyı kır → LSC'yi dışarı çıkar
→ tedaviye duyarlı hale getir
✅ Örnek ilaç: **Plerixafor (CXCR4 inhibitörü)**



Mikroçevre LSC'yi Nasıl Korur?

Stromal hücreler:

IL-6, IL-1β, TNF-α salgılar → inflamasyon → LSC avantajı

FLT3 ligand artırır → FLT3-mut AML'yi destekler

CYP3A4 enzimleri ile ilaçları inaktive edebilir!

Hipoksi:

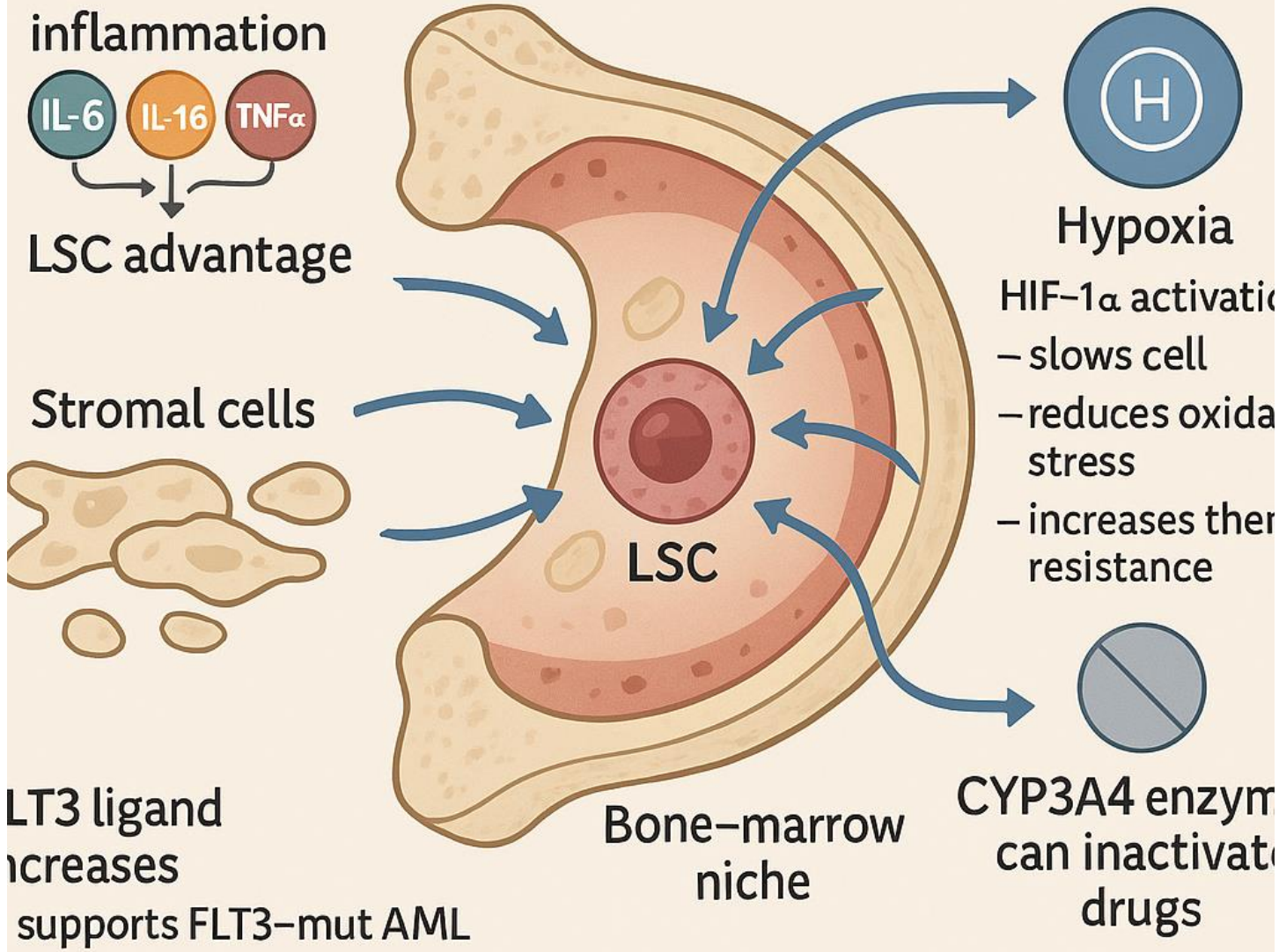
HIF-1α aktivasyonu

Hücreyi yavaşlatır, oksidatif stresi azaltır

Tedaviye direnç ↑

Mesaj:
LSC sadece genetik olarak değil, **mikroçevre kalkanıyla da korunur.**

HOW DOES THE MICROENVIRONMENT PROTECT THE LEUKEMIA STEM CELL (LSC?



İmmün Kaçış: LSC Neden “Görünmez”?

LSC, bağışıklık sisteminden kurtulmak için çeşitli hileler kullanır:

1) T-hücre baskılama:

- **PD-L1 ekspresyonu** → PD-1’li T hücresini “uyutur”
  - (İmmünoterapi hedefi!)
- **TIM-3 / Galectin-9** → T-cell exhaustion

2) Makrofajdan kaçış:

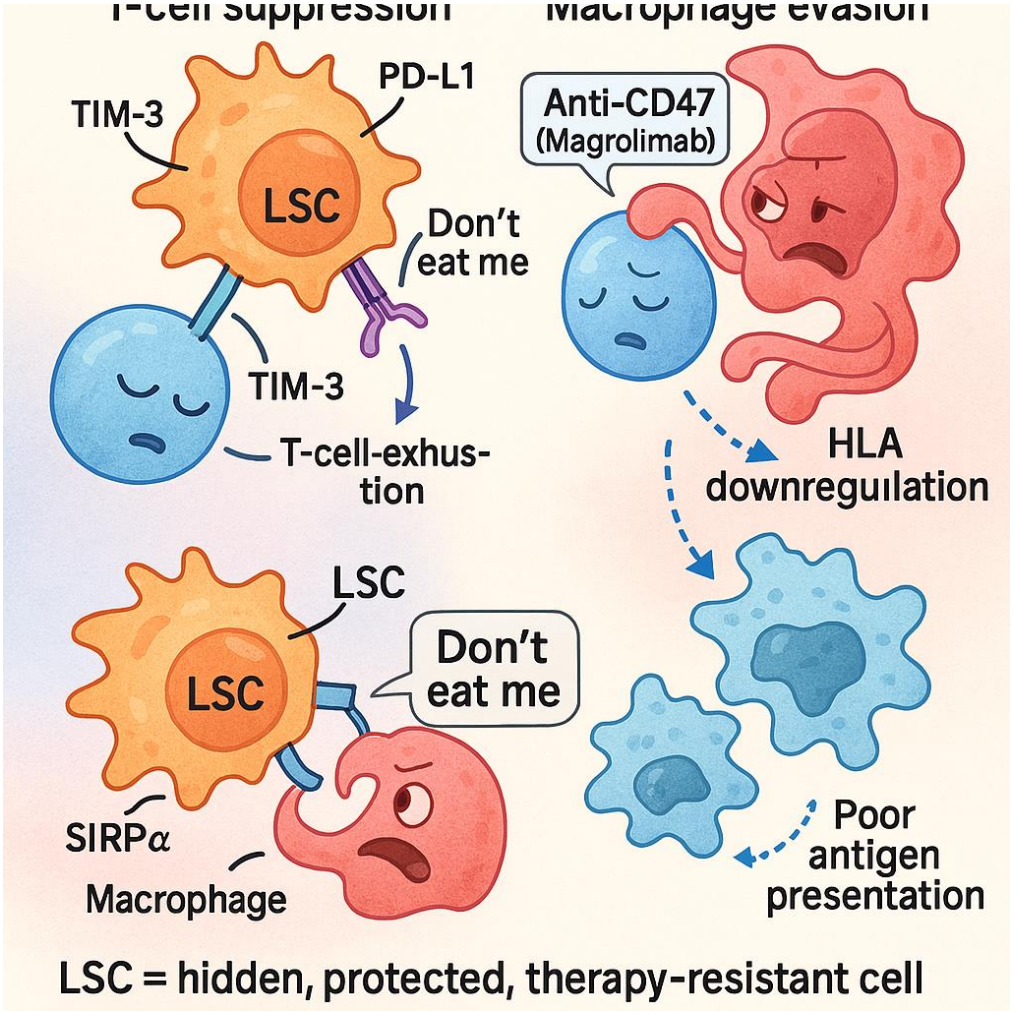
- **CD47 = “Don’t eat me” sinyali**

→ SIRPα reseptörüne bağlanır
→ Makrofaj fagosite etmez
✅ Anti-CD47 (Magrolimab) tedavisi geliştirilmiştir.

3) HLA azalması:

- Antijen sunumu azalır
- İmmün tanıma bozulur

Sonuç:
LSC = **gizli, korunmuş, tedavi dirençli hücre**
→ Nüksün gerçek sebebi!



Tedavi Direnci ve Nüks: Neden Olur?

1. LSC varlığını korur
2. Mikroçevre onları saklar
3. İmmün sistem onları tanımaz
4. Ek mutasyonlar gelişir
5. Metabolik adaptasyon (OXPHOS↑, BCL-2 bağımlılığı)

Nüks türleri:
- Aynı klondan (klonal evrim)
- Daha erken bir prelösemik klondan (klon geri dönüşü)

Klinik çıkarım:
İlk remisyon = en değerli fırsat → derin tedavi + MRD takibi ŞART

Therapy Resistance and Relapse: Why?

1. LSCs persist
2. Microenvironment shelters them
3. Immune system fails to recognize then
4. Additional mutations develop
5. Metabolic adaptation (OXPHOS↑, BCL-2 dependence)

Relapse types:

- Same clone (clonal evolution)
- Earlier preleukemic clone (reversrion)

Clinical take-home:

First remission = most valuable opportunity
→ deep therapy + MRD monitoring ESSENTIAL

Patogenez → Hedefe Yönelik Tedavi Köprüsü
Artık tedaviler “herkese aynı kemoterapi” değil.

Örnekler:

- **PML-RARA → ATRA + Arsenik**
- **FLT3-ITD → FLT3 inhibitörleri (Midostaurin, Gilteritinib)**
- **IDH1/2 → IDH inhibitörleri (Ivosidenib, Enasidenib)**
- **BCL-2 (OXPHOS bağımlılığı) → Venetoklaks**
- **CD47 → Anti-CD47 (Magrolimab)**
- **Menin-KMT2A / NPM1 → Menin inhibitörleri**

Mesaj:
Her mutasyon = potansiyel hedef!

“

Take-Home Messages (5 Altın Kural)

1. Hematopoez = kontrollü bir hiyerarşi Bozulursa → malignite
2. Lökomogenez = çok basamaklı (CHIP → pre-HSC → LSC → AML)
3. LSC = hastalığın motoru, MRD ve nüks kaynağı
4. Mikroçevre + immün kaçış + metabolik adaptasyon = direnç kalkanı

Son Söz:
“Lösemiyi anlamak için mutasyonu bilmek yetmez, hücreyi, çevresini, evrimini ve bağışıklık sistemini birlikte düşünmek gerekir

Lökomogenez – Çok Basamaklı Model

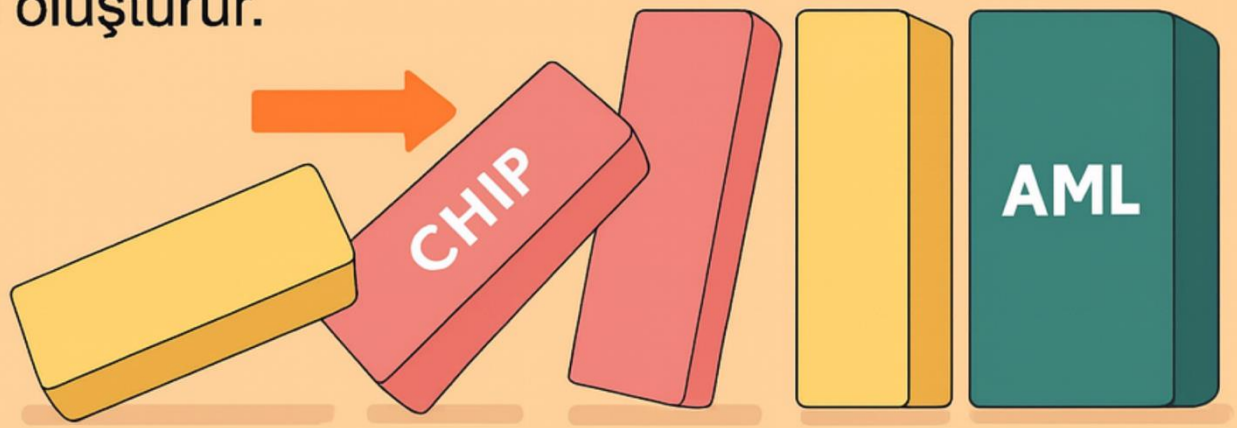
Neden “çok basamaklı”?

Lösemi **tek bir mutasyonla** başlamaz.

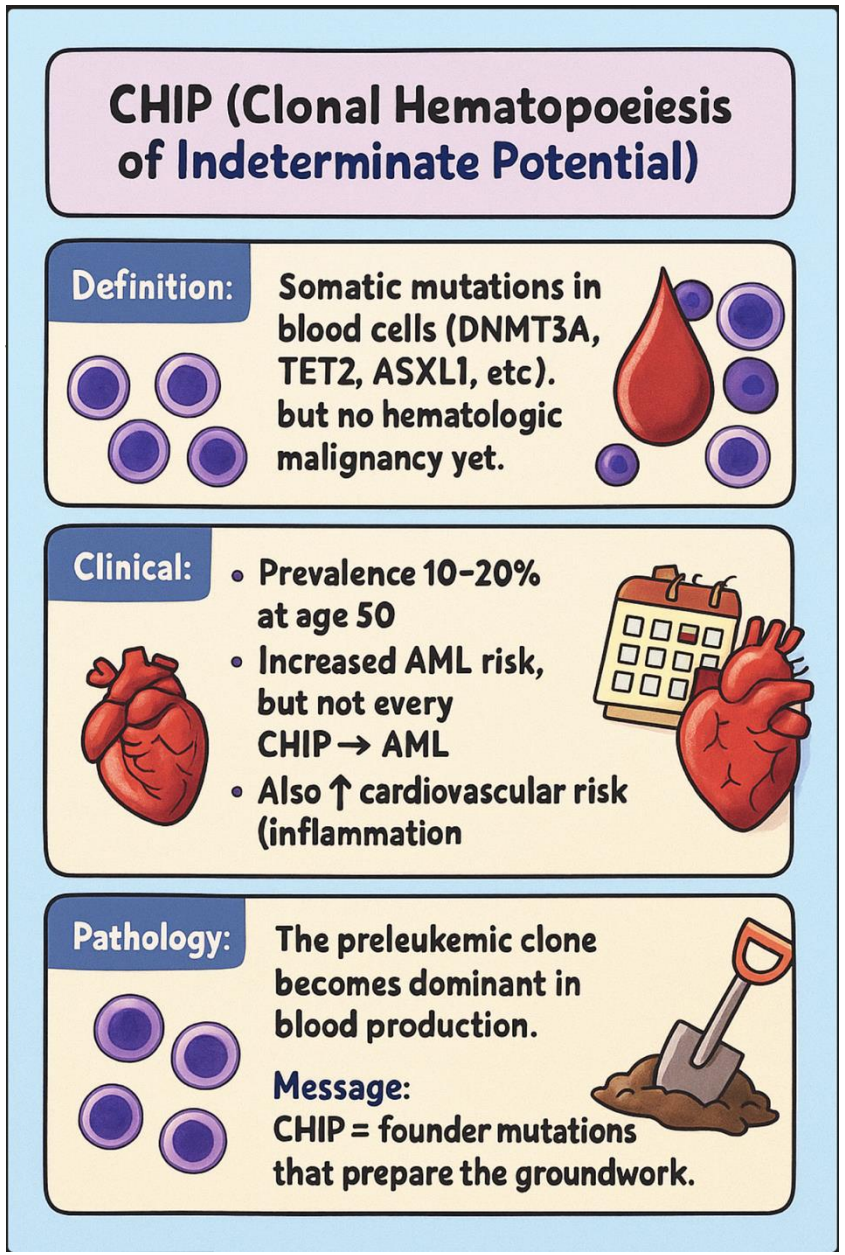
- **İlk basamak**: Sessiz ama klonal avantaj sağlayan değişiklikler

- **İkinci/üçüncü basamaklar**: Farklılaşma blokajı, proliferasyon, mikroçevre ile işbirliği → **tam lösemi fenotipi**

Genellikle **“domino taşı benzetmesi”** kullanılır: İlk taşı CHIP iter, son taş AML’yi oluşturur.



CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential)





CHIP Sonrası: Prelösemik Kök Hücre

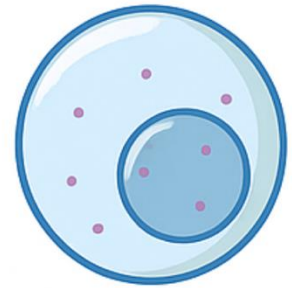
- **CHIP = sadece klonal genişleme**

- **Prelösemik HSC = ikinci hit eklenmiş hücre**
- **Bu hücre:**
  - Hälä fenotip olarak normal görünebilir
  - Klinik lösemi yoktur
  - Ama “tohum” hazırdır

Önemli Özellik:

- Prelösemik HSC'ler remisyonda bile hastada kalabilir!

→ Nüks kaynağıdır



Fenotip olarak normal görünebilir



Ama “tohum” hazırdır



Engin Kelkitli

Lösemik Kök Hücre

Lösemik Kök Hücre Gelişimi

CHIP üzerine ikinci genetik değişiklik eklenince lösemik kök hücreler oluşur. Bu hücreler löseminin başlamasında kilit rol oynar.

Fenotip ve Özellikler

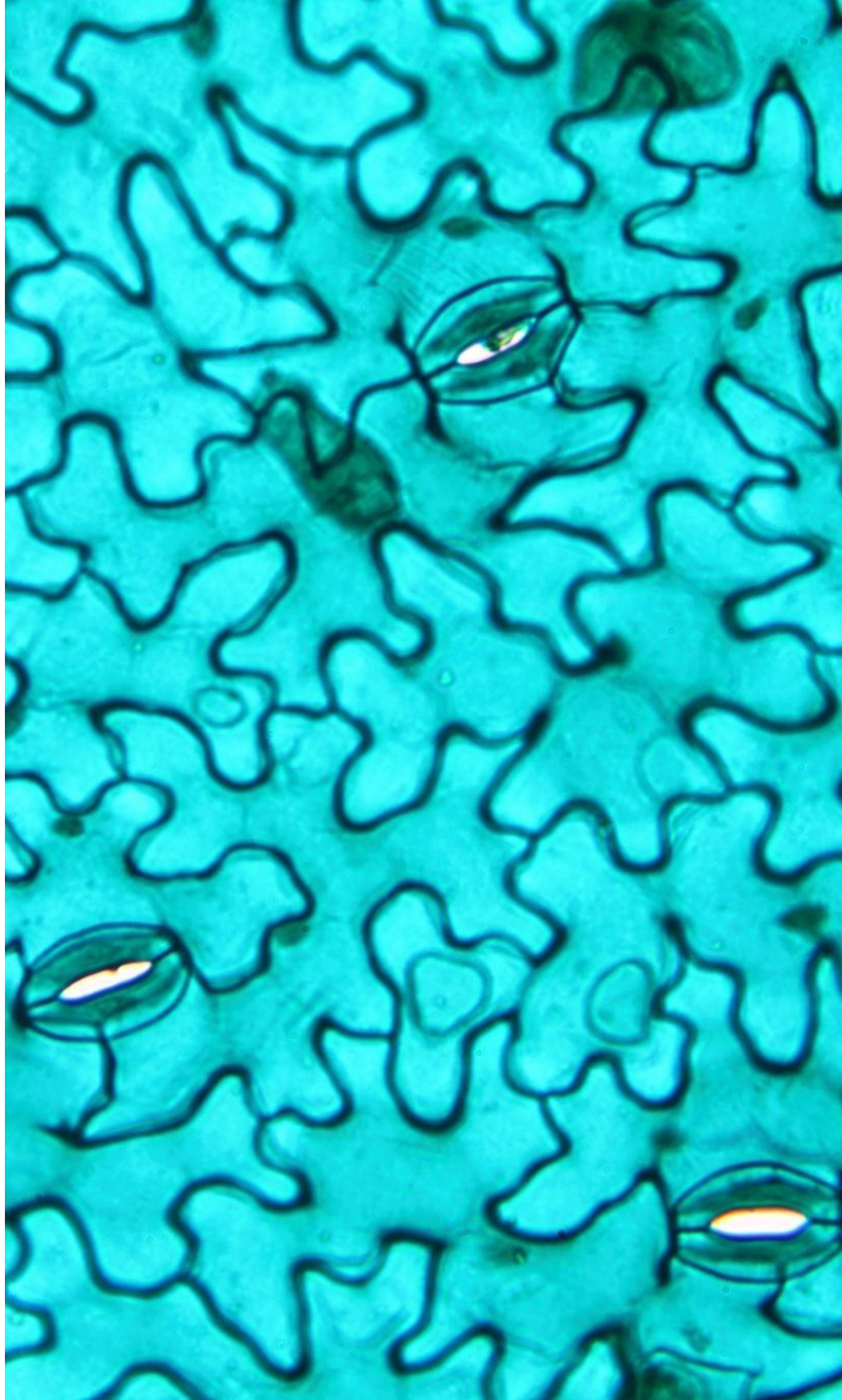
Bu hücreler genellikle $CD34^{+}CD38^{-}$ fenotipi gösterir. **Kendini yenileyebilirler, fakat farklılaşamazlar.**

Kemik İliği Nişi ve Nüks

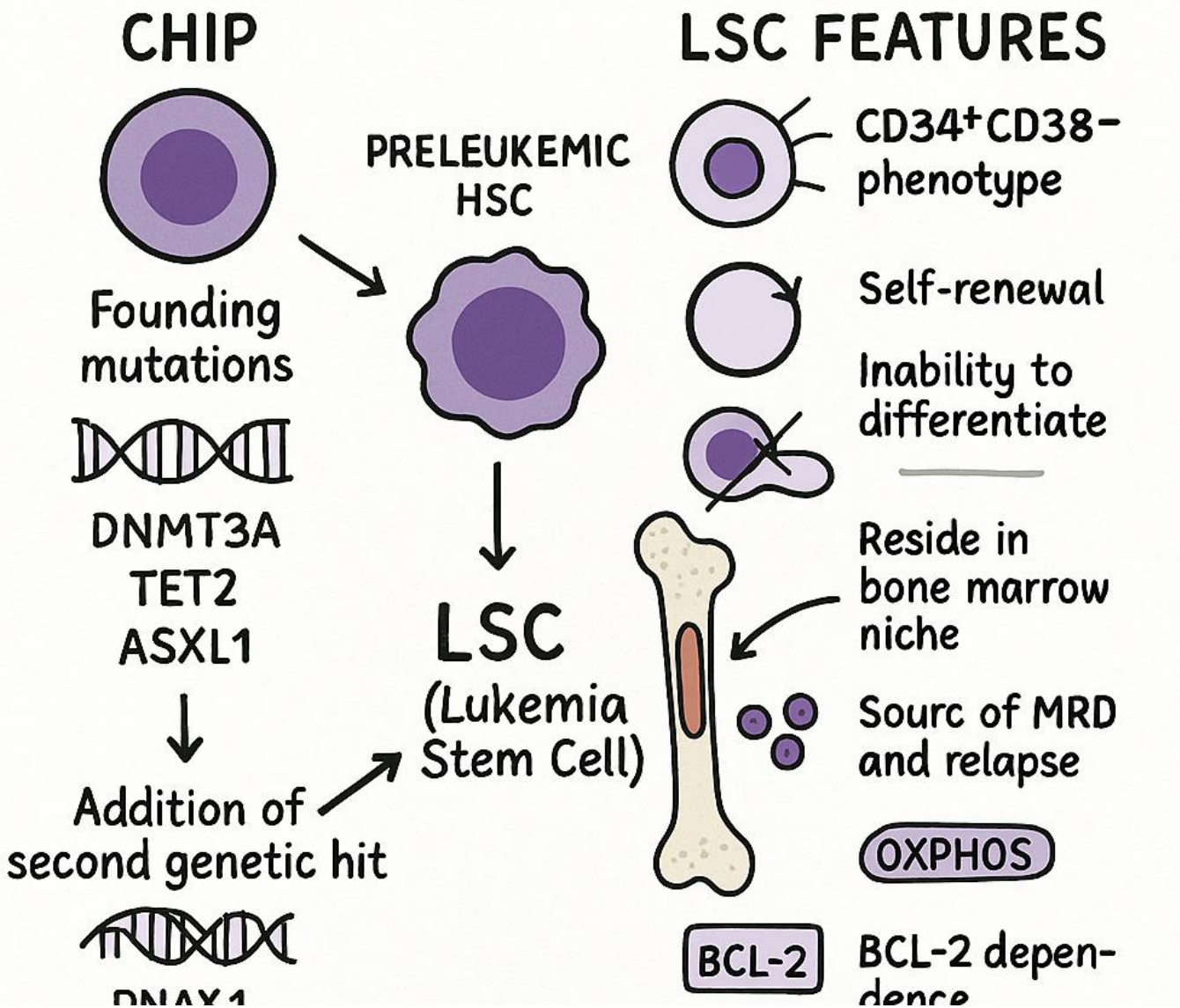
Kemik iliği nişinde uyuyan klonlar, minimal rezidü hastalık (MRD) ve nüksün kaynağıdır.

Metabolik ve Antiapoptotik Özellikler

Lösemik kök hücreler OXPHOS ağırlıklı metabolizma ve BCL-2 bağımlılığı ile antiapoptotiktir.



LEUKEMIA STEM CELLS IN ACUTE LEUKEMIA





Lösemik Dönüşüm

Farklılaşma Blokajı ve Proliferasyon

AML gelişimi, hücre farklılaşmasının engellenmesi ve anormal proliferasyon sinyalleriyle tetiklenir. Bu süreç, hastalığın başlangıcını oluşturur.

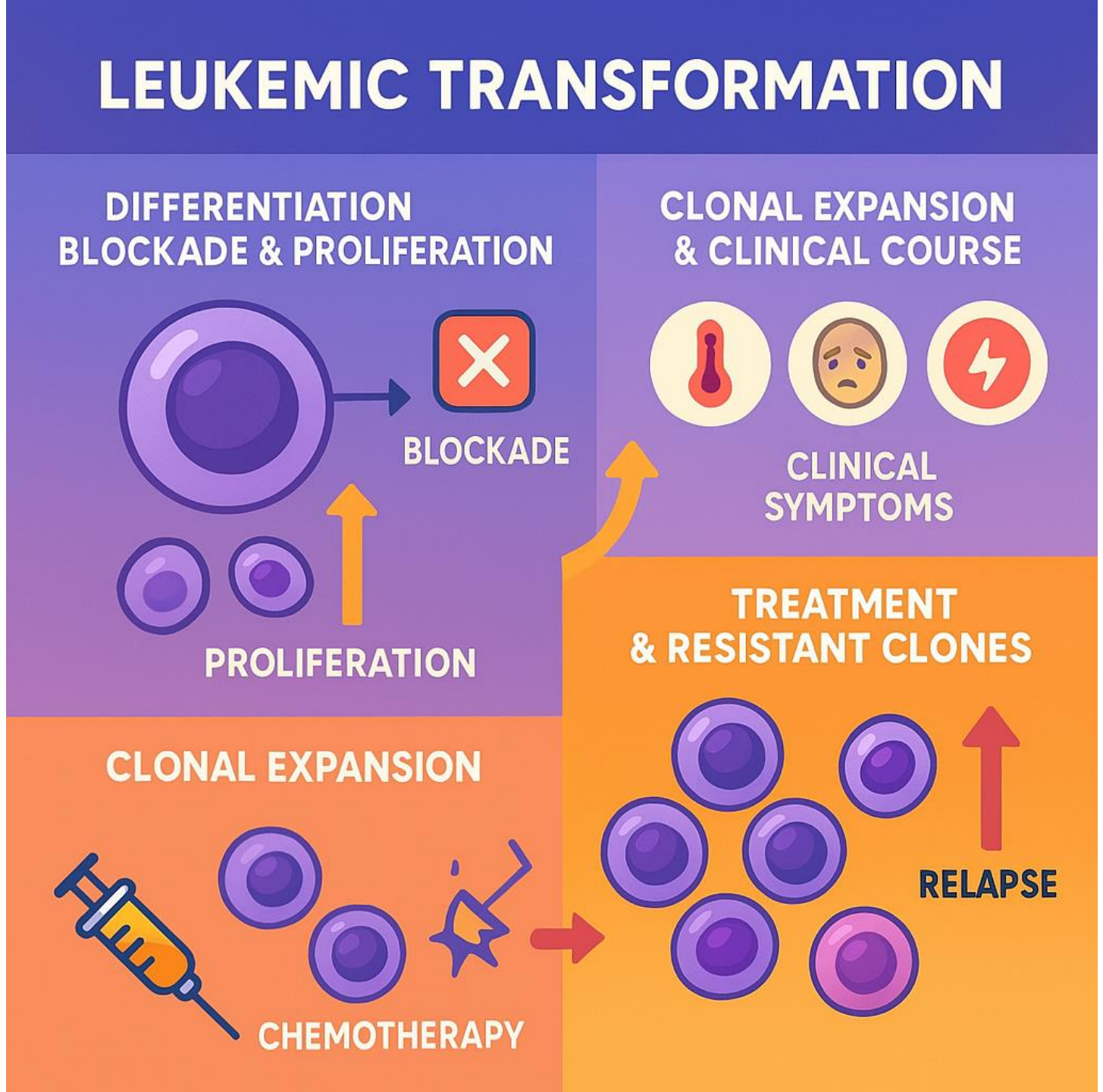
Klonal Genişleme ve Klinik Seyir

Klonal genişleme ve blastik hücrelerin artışı, AML'nin klinik tablosunu ve semptomlarını oluşturur. Tanı anında birden fazla alt klon bulunabilir.

Tedavi ve Dirençli Klonlar

Tedavi baskısı altında dirençli klonlar seçilir ve bu, hastalığın nüks etmesine neden olabilir.

LEUKEMIC TRANSFORMATION



Normal HSC
↓ (kurucu mutasyon: DNMT3A/TET2)

CHIP (prelösemik klon)
↓ (ikinci hit: proliferasyon/farklılaşma blokajı)

LSC (lösemik kök hücre)
↓ (klonal genişleme, mikroçevre desteği)

AML

Normal HSC
↓ founder mutation: DNMT3A/TET2)

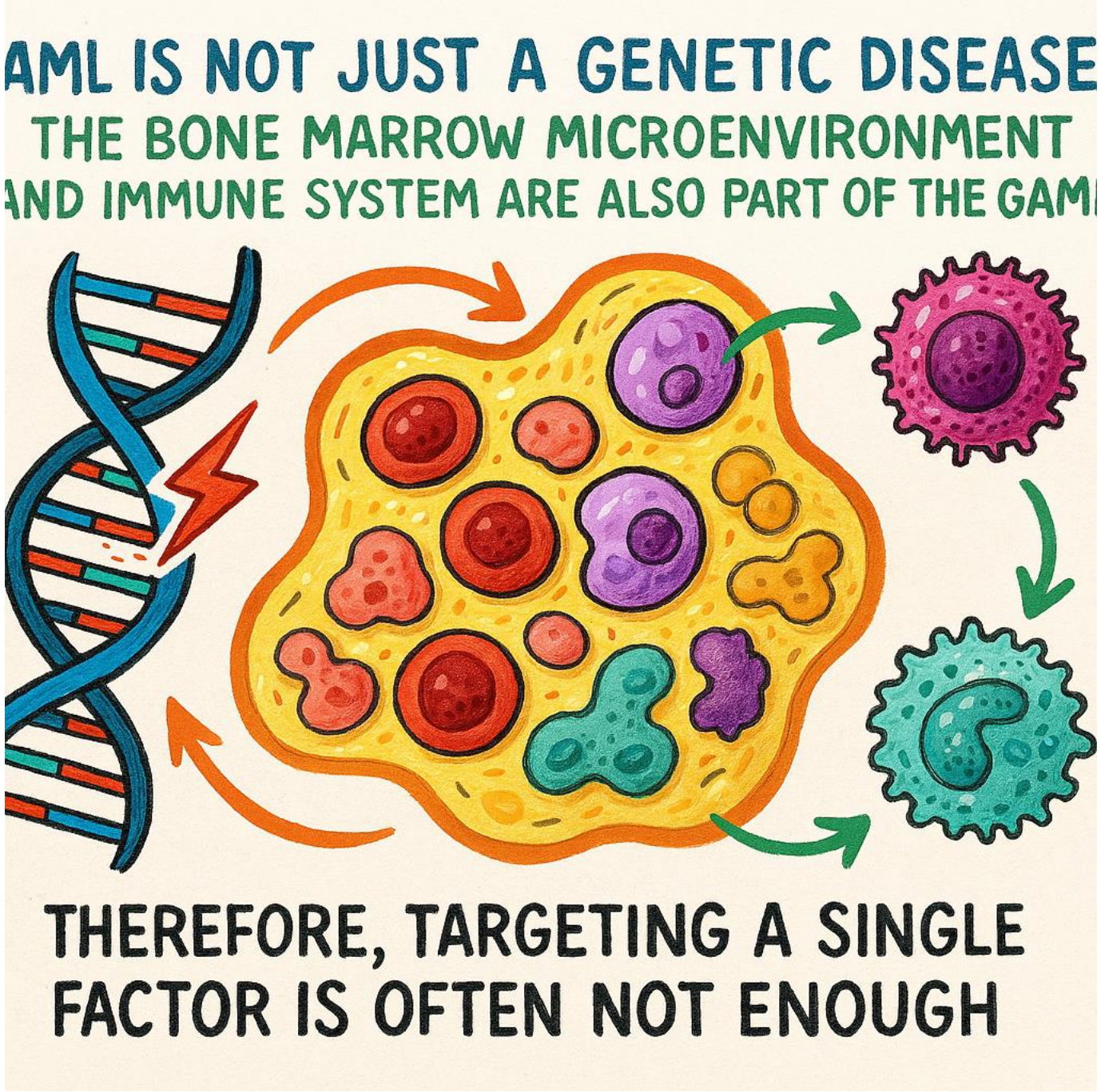
CHIP (preleukemic clone)
↓ second hit: proliferation/ differentiation blockade

LSC (leukemia stem cell)
↓ clonal expansion, microenvironnement support

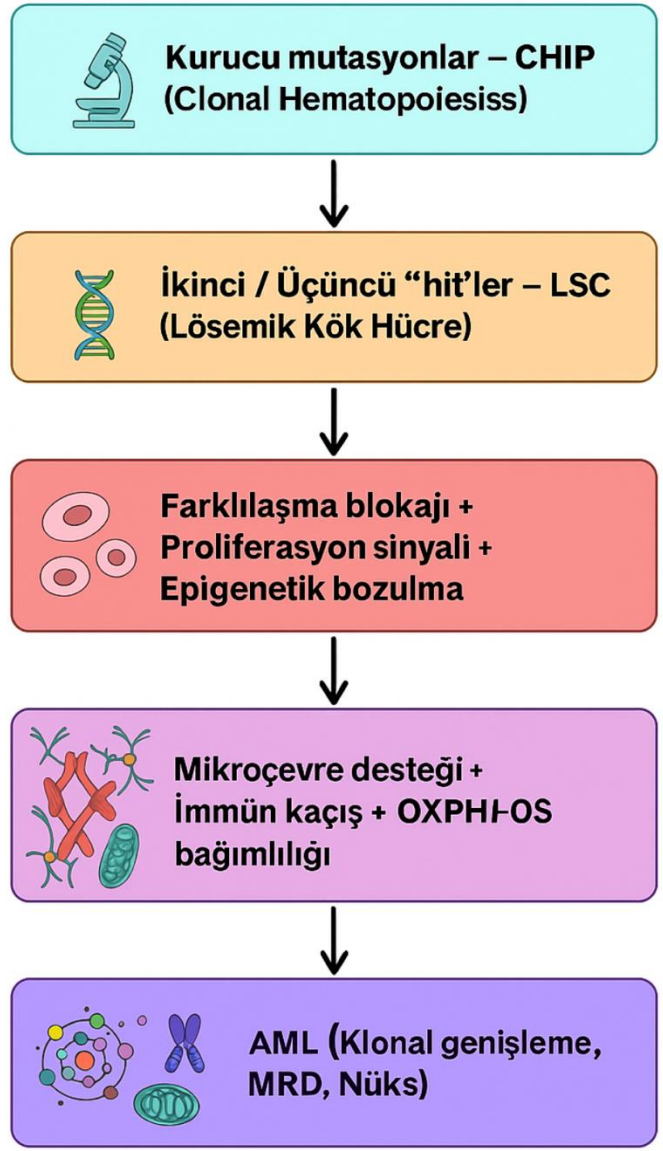
AML

Mesaj

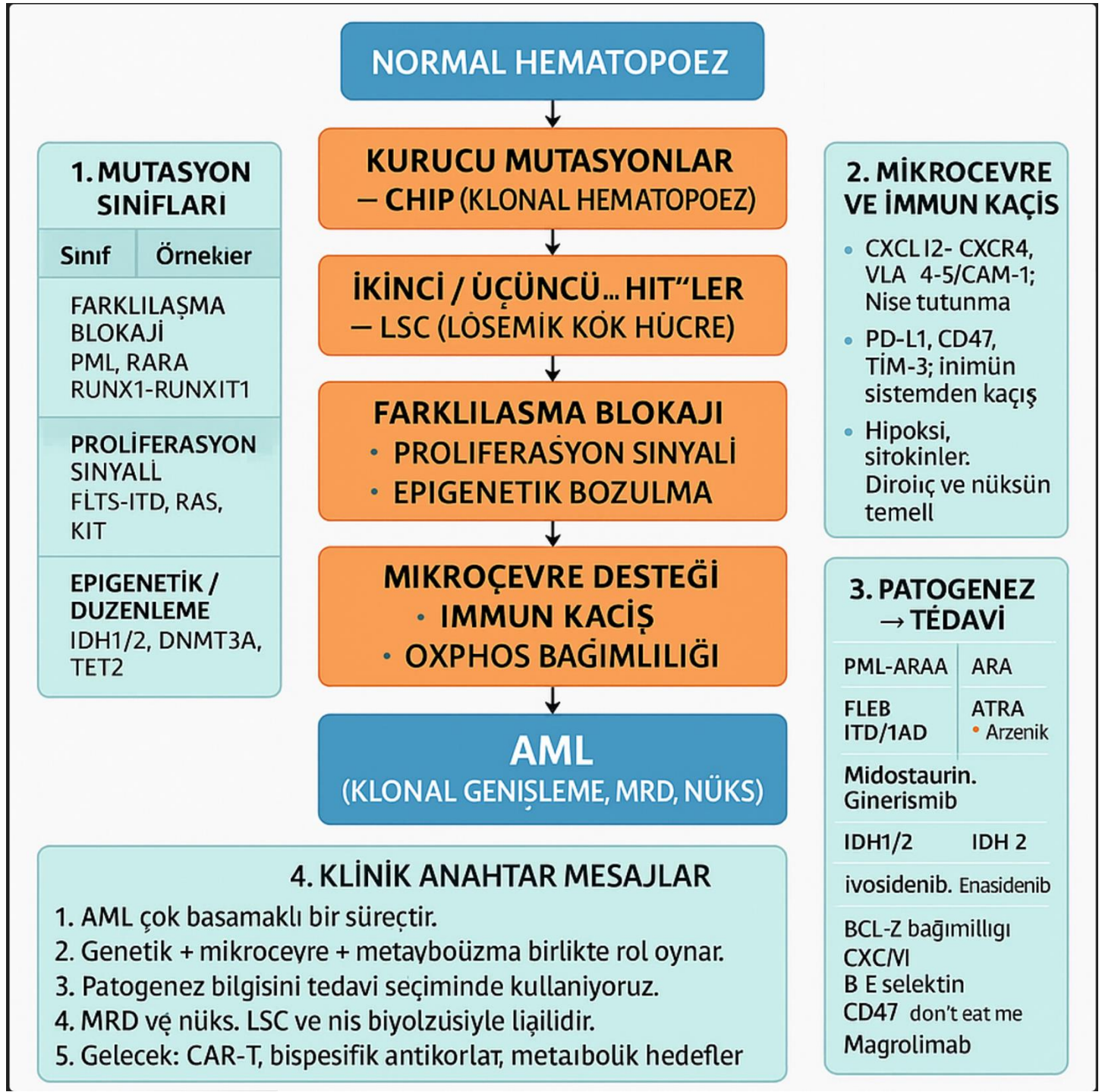
“AML sadece genetik bir hastalık değil; kemik iliği mikroçevresi ve immün sistem de oyunun parçası. Bu nedenle tek bir hedefi vurmak çoğu zaman yetmiyor.”



Normal Hematopoez → AML



Engin Kelkilti


NORMAL HEMATOPOEZ
KURUCU MUTASYONLAR
— CHIP (KLONAL HEMATOPOEZ)
İKİNCİ / ÜÇÜNCÜ... HIT"LER
— LSC (LÖSEMİK KÖK HÜCRE)
FARKLILASMA BLOKAJI
• PROLIFERASYON SINYALİ
• EPIGENETIK BOZULMA
MIKROÇEVRE DESTEĞİ
• IMMUN KACİŞ
• OXPHOS BAĞIMLILIĞI
AML
(KLONAL GENIŞLEME, MRD, NÜKS)
1. MUTASYON SINIFLARI
Sınıf
Örnekler
FARKLILAŞMA BLOKAJİ
PML, RARA
RUNX1-RUNXIT1
PROLİFERASYON SINYALİ
FİTS-ITD, RAS, KIT
EPIGENETİK / DUZENLEME
IDH1/2, DNMT3A, TET2
2. MİKROCEVRE VE İMMUN KAÇİS
• CXCL I2- CXCR4, VLA 4-5/CAM-1; Nise tutunma
• PD-L1, CD47, TİM-3; inimün sistemden kaçış
• Hipoksi, sitokinler. Diroiiç ve nüksün temell
3. PATOGENEZ → TÉDAVİ
PML-ARAA
ARA
FLEB ITD/1AD
ATRA
• Arzenik
Midostaurin. Ginerismib
IDH1/2
IDH 2
ivosidenib. Enasidenib
BCL-Z bağımillıgı
CXC/VI
B E selektin
CD47 don't eat me
Magrolimab
4. KLİNİK ANAHTAR MESAJLAR
1. AML çok basamaklı bir süreçtir.
2. Genetik + mikrocevre + metayboüzma birlikte rol oynar.
3. Patogenez bilgisini tedavi seçiminde kullaniyoruz.
4. MRD vę nüks. LSC ve nis biyolzüsiyle liąilidir.
5. Gelecek: CAR-T, bispesifik antikorlaт, metaıbolik hedefler