

LİKİT BİYOPSİDE GLİOBLASTOMA MULTİFORME GENETİK BİYOBELİRTEÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Günümüzde kanser tanısı, evrelemesi ve prognozu için en yaygın kullanılan temel araç solid tümör olmakla birlikte bu yöntem invaziv bir cerrahi biyopsi yöntemidir. Ancak, bir tümör büyüdükçe zamanla değişebilir, yayılır ve kanser önleyici ilaçlara maruz kalır. Hastalık ilk teşhis edildiğinde alınan tümör biyopsileri, kanserin daha sonraki durumunu yansıtmayabilir. Kanser hakkında güncel bilgi almak için tekrarlanan biyopsiler ağrı, enfeksiyon ve kanama gibi olası komplikasyonlara neden olabilir. Vücudun farklı bölgelerine yayılan kanser hücreleri başladığı bölgedeki kanserden farklı olabilir. Bu sebeple, vücudun bir bölgesinden alınan bir tümör biyopsisinin vücuttaki kanseri yeterince temsil etmesi mümkün değildir.

Likit biyopsi, kanda dolaşan tümör hücrelerini veya tümör hücrelerinin DNA parçalarını tespit etmek amacıyla gerçekleştirilen invaziv olmayan bir yöntemdir. Kan; dolaşımdaki hücreler, trombositler, hücre dışı veziküller, mRNA, miRNA, protein ve hücre dışı DNA (cfDNA) gibi birçok biyolojik materyal içerir. Kanser hastalarının kanındaki cfDNA'nın bir kısmı da tümör hücreleri tarafından apoptoz, nekroz veya aktif salgı yoluyla salınan dolaşımdaki tümör DNA'sını (ctDNA) içerir. Tümörler hacim olarak büyüdükçe ve sayıları arttıkça, ctDNA ve CTC (dolaşan tümör hücreleri) kan dolaşımına salınır. Bu durumda dolaşımdaki kan kullanılıp klinik açıdan önemli olan ctDNA dizisindeki tümöre özgü mutasyonlar, yeni bir kanser biyobelirteç tipi olarak işlev görebilir.

Glioblastoma multiforme (GBM) erişkinlerde en sık görülen beyin tümörüdür. En hızlı seyirli ve ölümcül tümörlerdendir. GBM'nin yüksek heterojenliği, tanıyı ve terapötik müdahaleyi engeller ve doğru hasta sınıflandırmasına ve kişisel tedaviye olanak tanıyan erken tanı için biyobelirteçlerin belirlenmesine ihtiyaç duyar. Tümör ilerlemesinin moleküler profilini tanımlamak için tekrarlanan cerrahi her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle, likit biyopsi özellikle GBM'leri saptamak, moleküler olarak karakterize etmek için umut verici bir yaklaşımdır. Ayrıca tümörün ilerlemesini yöneterek ve tedaviye yanıtı izleyerek kanserin erken teşhisini

kolaylaştırabilen ve hasta takibini geliştirebilen potansiyel bir klinik faydaya da sahip olduğu düşünülmektedir.

Araştırmamızda hasta (n=10) ve kontrol grubu (n=3), GBM ile önceden ilişkilendirilmiş ve ayrıca ilişkili olabileceği düşünülen 63 gen bölgesi, hotspot ekzon ile ekzon-intron birleşme bölgelerini içeren yeni nesil dizileme paneli (YND) ile incelendi. Panel on gönüllü hastanın solid tümör ve plazmalarında, sağlıklı kontrol grubunun ise plazmalarında Illumina NextSeq 500/550Dx ile gerçekleştirildi. Biyoinformatik iş akışı ve analizleri için QIAGEN Clinical Insight (QCI) yazılımı kullanıldı.

Çalışmada yedi hastanın dokusunda patojenik olduğu bilinen ve/veya novel varyantlar saptandı. Altı hastada TP53, dört hastada PTEN, bir hastada MET, bir hastada EGFR geninde mutasyon saptandı. Yapılan kopya sayısı değişimi (CNV) analizlerinde ise beş hastada EGFR, iki hastada MET, bir hastada PDGFRA, bir hastada KIT, bir hastada RPN2 genlerinde normalin üzerinde okuma sayısı alındı. Hastaların dokusunda saptanan mutasyonlar ve amplifikasyonlar, likit biyopsi örneklerinde tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Biyoteknoloji, panel dizileme, biyobelirteç, onkoloji, glioblastoma