

Diagnostický význam mutácií v splicing génoch u pacientov s MDS

Tatiana Aghová¹, Halka Lhotská¹, Karla Svobodová¹, Lucie Hodaňová¹, Anna Jonášová², Karolína Lukšíková¹, Štěpánka Immerová¹, Jitka Němcová¹, Zuzana Zemanová¹

¹Centrum nádorové cytogenomiky ÚLBD, VFN a 1. LF UK, Praha; ² I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Mutácie v splicing génoch (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*) sa vyskytujú u 60 % pacientov s myelodysplastickým syndrómom (MDS). Splicing (zostrih) odstraňuje nekódujúce intróny a môže tiež odstrániť alternatívne exóny z pre-mRNA, pričom zostávajú kódujúce exóny, ktoré sú spolu ligované a pripravené na transláciu v ribozóme. Mutácie v splicing génoch zvyšujú tvorbu R-loop v leukemických bunkách, čo spôsobuje zvýšené poškodenie DNA, replikačný stres a zvýšenie expresie prozápalových génov v blastových bunkách.

Ciele: Cieľom bolo identifikovať frekvencie mutácií v splicing génoch v súbore pacientov s MDS a posúdiť ich súčasný výskyt s mutáciami na ďalších génoch.

Metodika: Vyšetřili sme 83 pacientov s novo-diagnostikovaným MDS (66 % s normálnym karyotypom, 8 % s deléciou 5q, 7 % s CK). Pacienti boli vyšetření kombináciou cytogenomických metód (G-pruhovanie, I-FISH, mFISH/mBAND) a sekvenovania novej generácie (NGS). Pomocou génového panelu Archer VariantPlex (Invitae) bolo osekvenovaných 75 génov spojených s myeloidnými malignitami.

Výsledky: Mutácie v splicing génoch sme identifikovali u 49 % pacientov s MDS. Najčastejšie sme detekovali mutácie v génoch *SF3B1* (36,1 %), *SRSF2* (10,8 %), *U2AF1* (4,6 %) a *ZRSR2* (1,2 %). Priaznivá mutácia *SF3B1*-K700E sa vyskytuje u 18 % pacientov. Mutácie v splicing génoch boli najčastejšie asociované s mutáciami v génoch *ASXL1*, *TET2*, *CUX1*, *JAK2*, *DNMT2A*.

Záver: Identifikácia mutácií v splicing génoch je dôležitá súčasť diagnostiky pacientov s MDS. Mutácie v *SF3B1* géne majú vo všeobecnosti priaznivejšie prognostické skóre (IPSS-M) v porovnaní *SRSF2* alebo *U2AF1*, ale prognostický význam jednotlivých variant sa môže líšiť. NGS sekvenovanie prispieva k presnejšej diagnostike a zlepšeniu terapie pacientov s MDS.

MZ ČR NU21-04-00100, RVO-VFN64165