

Současná role cytogenomiky v diagnostice a prognostické stratifikaci hematologických malignit

Marie Jarošová^{1,2}, Jana Kotašková^{1,3}, Karla Plevová^{1,2,3}, Eva Ondroušková¹, Veronika Navrkalová^{1,2,3}, Lenka Bryjová¹, Anna Fidrichová¹, Kateřina Čábelová¹, Michaela Bohúnová¹, Jiří Šmejkal¹, Petra Šmuhařová¹, Alexandra Oltová¹, Marek Borský¹, Ivana Ježíšková¹, Šárka Pospíšilová^{1,2,3}

¹Centrum molekulární biologie a genetiky, IHOK, FN Brno; ²Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno a Lékařská fakulta MU Brno; ³Ceitec MU Brno;

Úvod: Personalizovaný přístup k diagnostice a léčbě hematologických nemocných vyžaduje adekvátní výběr vhodných laboratorních metod. Cytogenetika představuje jednu z nejdůležitějších metod pro určení chromosomových změn v nádorovém genomu. Karyotyp každé analyzované buňky je jedinečným pohledem na její genom. Ustálená kritéria pak definují klonální změny, jejichž určení má klíčový význam pro určení diagnózy a prognostickou stratifikaci řady hematologických malignit. Chromosomové pruhování je integrální součástí platných klinických doporučení a prognostických systémů jako je NCC, ELN a IPSS-R.

Cíle: Nástup technologií komparativní genomové hybridizace a sekvenování nové generace výrazně prohloubil znalosti biologie rakoviny, určil významné geny, které se uplatňují ve vývoji cílené terapie i predikci lékové rezistence. Nedávný rozvoj „single cell“ sekvenování přinesl možnost detekce nádorové heterogenity, mapování klonální evoluce, sledování vývoje rezistence na terapii a detekce vzácných populací nádorových buněk a nese s sebou příslib klinicky významné technologie. Zůstává však skutečností, že zatím jen u mála z určených kandidátních genů byl potvrzen jasný přínos jejich testování pro pacienty.

Metodika: Přestože se pomocí nových technologií podařilo najít řadu biomarkerů, je málo pravděpodobné, že by jediný, samostatně vyšetřovaný biomarker, mohl poskytnout veškeré informace nezbytné k včasné detekci nádorů, predikci jejich chování a stanovení prognózy. NGS cílené na nízký počet genů nebo analýza malého počtu nádorových buněk provedená klasickou cytogenetikou může vést k falešně negativnímu výsledku, který neposkytne informaci o terapeutických cílech ani markerech klinického významu pro sledování minimální zbytkové choroby.

Výsledky: Naše chápání organizace genomu a molekulární patogeneze nemocí se neustále rozvíjí a jejich aktivní zkoumání a využívání nových přístupů v definovaných klinických podmínkách umožňuje pokračující a kontrolovaný vývoj, který může vést v blízké budoucnosti k úspěšné klinické implementaci nových technologií včetně WGS.

Závěr: Naše dosavadní zkušenosti jasně ukazují, že nejpřínosnější pro klinickou praxi je vhodná kombinace dostupných metod od klasické cytogenetiky přes flowcytometrii až k cílenému NGS, stejně jako těsná spolupráce laboratorních týmů s lékaři.

Podpořeno MZ ČR – RVO FNBr 65269705, AZV NV19-03-00091, NU20-08-00314 a NU21-08-00237, a NPO EXCELES LX22NPO5102.