

Frekvence a význam rekurentních chromosomových aberací u dospělých nemocných s AML

Šárka Ransdorfová¹, Jana Marková¹, Marie Valeriánová¹, Martina Onderková¹, Iveta Mendlíková¹, Jana Březinová¹, Libuše Lizcová², Lenka Pavlišťová², Karla Svobodová², Silvia Izáková², Margita Vrzáková¹, Johana Richterová¹, Anna Jonášová³, Cyril Šálek¹, Zuzana Zemanová²

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha; ²Centrum nádorové cytogenomiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK v Praze; ³I. interní klinika – klinika hematologie, VFN a 1. LF UK v Praze

Úvod: Rekurentní změny v genomu buněk kostní dřeně pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) jsou klíčovými faktory pro přesné zařazení nemocných do diagnostických a prognostických skupin. Cytogenetické aberace bývají detekovány u 50-60 % dospělých nemocných s AML.

Cíle: Cílem studie bylo identifikovat přestavby, translokace a fúzní geny, které by mohly hrát významnou roli v patogenezi AML.

Metodika: Od roku 2017 jsme vyšetřili 306 nově diagnostikovaných dospělých pacientů s AML pomocí kombinace cytogenomických metod: G-pruhování, FISH (Abbott, MetaSystems) a mFISH/mBAND (MetaSystems). Skrínigové FISH vyšetření jsme provedli panelem sond pro oblasti 5q, 7q, cen 8/9 a geny MECOM (3q26), KMT2A (11q23.3) a NUP98 (11p15). K detekci fúzních genů jsme použili RT-PCR následovanou přímým sekvenováním.

Výsledky: U 24/306 nemocných (8%) jsme prokázali známé rekurentní aberace: translokaci t(8;21)(q22;q22.1) s fúzním genem RUNX1::RUNX1T1, translokaci t(16;16)(p13;q22) nebo inverzi inv(16)(p13.1q22) s fúzním genem CBFβ::MYH11. U 22/306 pacientů (7%) s akutní promyelocytární leukémií (APL) jsme prokázali translokaci t(15;17)(q22;q21) s fúzním genem PML::RARA. U 131/306 nemocných (43%) jsme našli další chromosomové změny nebo komplexní karyotyp. Přestavbu genu KMT2A jsme prokázali u 15/306 nemocných (5%), u 13 z nich jsme odhalili translokačního partnera a pomocí RT-PCR a přímého sekvenování jsme potvrdili fúzní geny. Nejčastější translokaci t(9;11)(p21;q23.3) s fúzním genem KMT2A::MLL3 jsme našli u sedmi nemocných (2%). Přestavby genu MECOM jsme prokázali u 12/306 nemocných (4%), nejčastěji se jednalo o inverzi inv(3)(q21.3q26.2) a translokaci t(3;3)(q21;q26.2) s fúzním genem RPN1::MECOM, které jsme detekovali u 5 nemocných. Přestavbu genu NUP98 v oblasti 11p15.4 jsme zachytili u 6/306 nemocných (2%). U pěti z nich jsme detekovali kryptickou translokaci t(5;11)(q35;p15.4) a následnou molekulární analýzou jsme potvrdili fúzní gen NUP98::NSD1. Sekvenční analýza prokázala stejný transkript NUP98-NSD1 vznikající fúzí exonu 12 genu NUP98 s exonem 6 genu NSD1 u všech pěti pacientů. Na základě těchto výsledků byly navrženy specifické primery a sondy tak, aby umožnily monitorovat minimální zbytkové onemocnění během intenzivní anti-leukemické léčby.

Závěr: Díky kombinaci cytogenomických metod jsme u pacientů s AML odhalili kromě známých aberací i méně časté/vzácné přestavby a translokace a určili fúzní partnery. Následné molekulární analýzy těchto přestaveb poskytly informace důležité pro přesné monitorování průběhu terapie.

Podpořeno projekty MZČR00023736 a RVO-VFN64165.