



Informátor Hemato-onkologické kliniky FNOL 1/2019

Oznámení o možnosti stanovení somatických mutací pomocí sekvenování nové generace (NGS) u myelo- a lymfo-proliferativních hematologických onemocnění

Molekulárně biologická laboratoř HOK Laboratoř molekulární imunologie IMUNO

Laboratoř molekulární biologie HOK oznamuje, že zavedla stanovení somatických mutací pomocí **sekvenování nové generace (NGS, masivní paralelní sekvenování)**:

1) **panel ClearSeq AML** (Agilent) pro vyšetření vybraných genů zapojených v patogenezi myeloproliferativních onemocnění technologií NGS. Panel obsahuje vybrané mutační hotspoty (exony) pro 19 genů, které bývají nejčastěji mutované u pacientů s AML, MPN a MDS. Mimo diagnostické geny běžně vyšetřované v LMB HOK (*JAK2*, *MPL*, *NPM1*, *FLT3*) zahrnuje i geny přídatné (*ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF*, *CBL* aj.). Jejich změny napomáhají přesněji stratifikovat konkrétní onemocnění a vytipovat rizikové pacienty. Pacienti, u kterých je detekována somatická mutace v některém z genů *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2* či *IDH1/2*, mají prokazatelně kratší celkové přežívání, horší prognózu a vyšší riziko leukemické transformace.

Vyšetřované geny: *NPM1*, *FLT3*, *CEBPa*, *NRAS*, *RUNX1*, *IDH1/2*, *DNMT3A*, *JAK2*, *MPL*, *ASXL1*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *U2AF1*, *CSF3R*, *SETBP1*, *CBL*

2) celá **kódující oblast genu TP53** (exony 2-11, β a γ -region, 3'-UTR a 5'-UTR). Patogenní sekvenční varianty v tumor-supresorovém genu *TP53* mají důležitý prognostický význam u CLL, MDS, MM, MCL a dalších hemato-onkologických a onkologických malignit. U pacientů s CLL má přítomnost patogenních sekvenčních variant v *TP53* zásadní vliv na délku období bez léčby, období do progresu, celkové přežití a volbu léčby.

3) **panel CLL-asociovaných genů** (*ATM*, *BIRC3*, *SF3B1*, *NOTCH1*) a hotspoty v genech *FBXW7*, *XPO1*, *RPS15*, *POT1*. Patogenní sekvenční varianty v těchto genech mají zásadní dopad na délku období bez léčby, období do progresu, celkové přežití a jsou spojovány s horší prognózou CLL pacientů.

4) **rezistentní mutace** asociované s rezistencí k ibrutinibu a venetoclaxu. Sekvenovaná oblast zahrnuje mutační hotspoty v genech *BTK* a *PLCG2*, které jsou asociovány s rezistencí na léčbu ibrutinibem a mutační hotspot v genu *BCL2* asociovaném s rezistencí na léčbu venetoclaxem.

V NIS Medea bude vydáván slovní výsledek jako **pozitivní x negativní x VUS** (varianta nejasného významu). Označení VUS se používá u sekvenční změny, u které není dosud známý její funkční dopad (na základě současných znalostí a predikčních modelů). Dále bude uveden konkrétní typ sekvenční varianty, frekvence variantní alely (VAF), sekvenovaná oblast a funkční dopad (patogenní, benigní).

Vyšetření se provádí na úrovni DNA z odběrů kostní dřeně (AML, MDS, CLL) či periferní krve (MPN, CLL) odebrané do K₃EDTA. U CLL doporučují odborné společnosti provádět analýzu mutací *TP53* a dalších genů při diagnóze, při relapsu a před zahájením každé linie léčby.

Platnost od: 1. 7. 2019

Vypracoval: Mgr. Jana Navrátilová, Mgr. Anna Petráčková, doc. Ing. Dr. Eva Kriegová

Schválil: prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc., MUDr. Antonín Hluší, Ph.D., doc. Mgr. Luděk Slavík, Ph.D.,