



Genomické analýzy u Waldenströmovy makroglobulinémie



Obsah přednášky

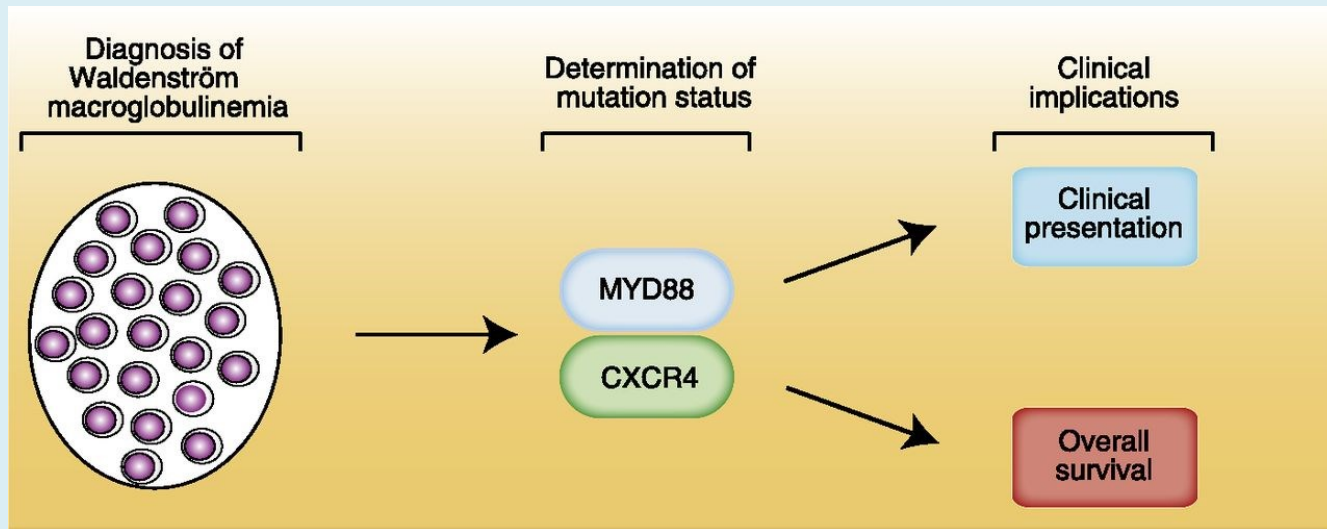
- Genomický profil u WM
- Mutace v genu *MYD88*
- Mutace v genu *CXCR4*
- Diagnostika
- Výsledky



<http://socratic.org/questions/how-do-functional-groups-affect-the-structure-and-function-of-macromolecules>

Genomický profil WM

- medián 3 abnormality na pacienta
- high-risk oblasti 1q, 3q, 4q a 6q
- translokace, přestavby v genech pro HCH a LCH Ig
- bialelické delece, high-level amplifikací
- somatické mutace (*MYD88*, *CXCR4*...)

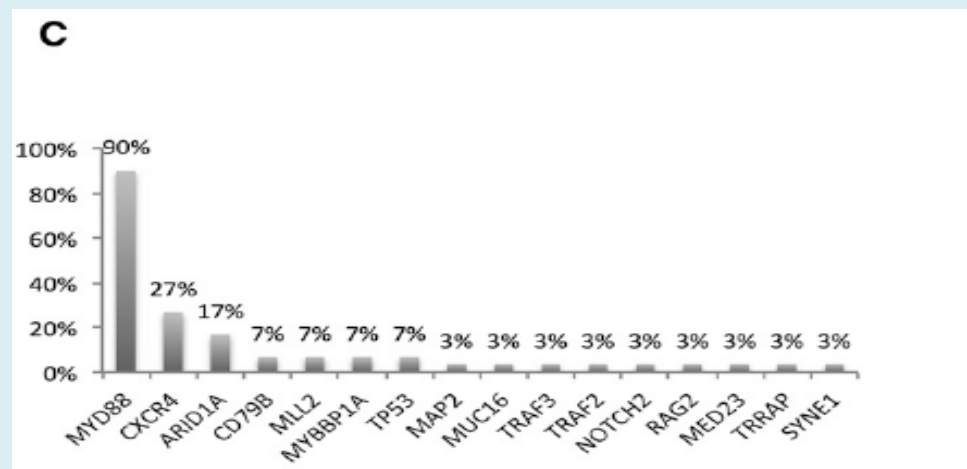


Zdroj: <http://www.bloodjournal.org/content/123/18/2750?sso-checked=true>

Somatické mutace v genu *MYD88*

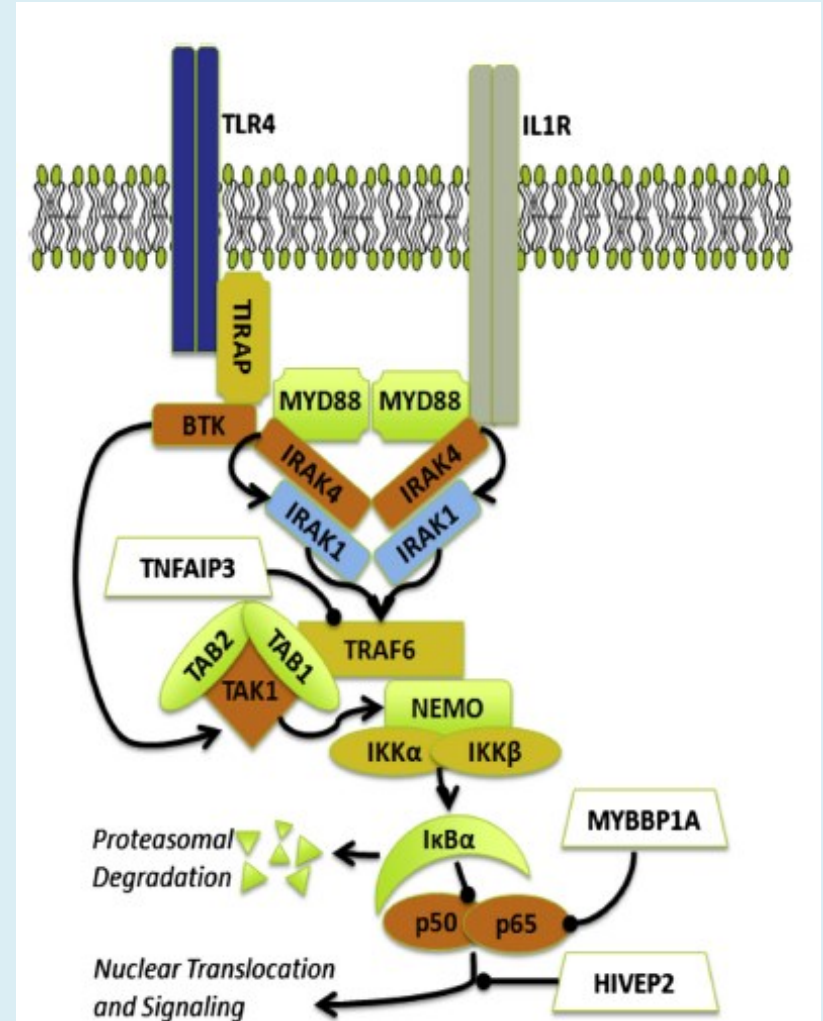
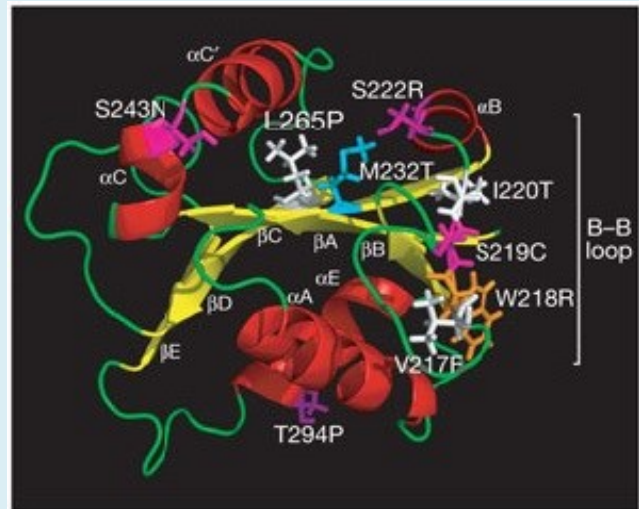
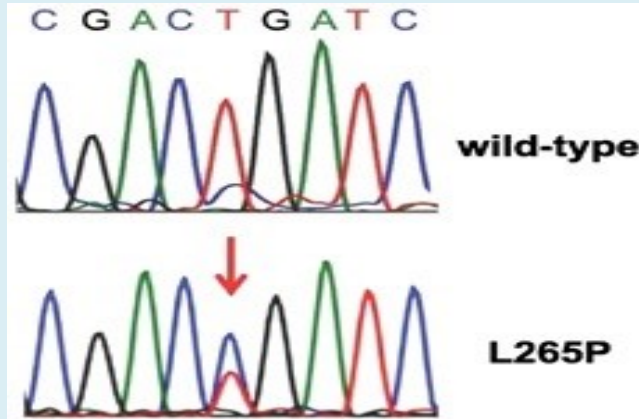
- mutovaný u více než 90 % WM, 50 % u IgM MGUS
→ nezávislý prediktor progresu (Treon, 2013)
- L265P, nejčastější gen. abnormalita
- signalizuje transdukci vrozené imunity
- asociace s progresí nemoci, ovlivnění kostní dřeně a vyšší hladina IgM

Zastoupení somatických mutací u WM



Zdroj: Hunter et al., 2014

MYD88 a signalizace



Zdroj: Treon, 2014, <http://www.nature.com/leu/journal/v28>

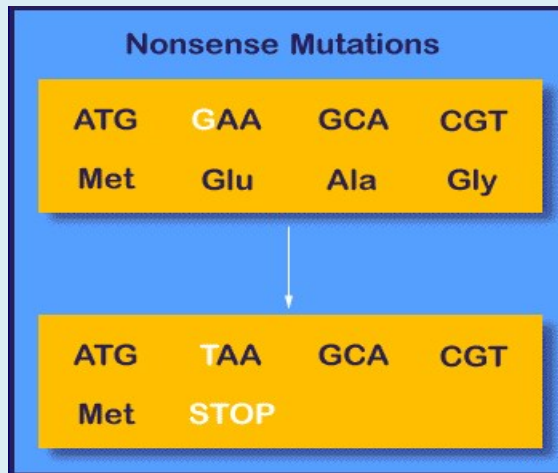
Mutace v genu pro *CXCR4*

- 30% pacientů s WM
- ovlivňuje distální konec proteinu
- produktem chemokinový receptor → buněčný homing, adheze, proliferace...
- vyšší infiltrace kostní dřeně, extramedulární inf.
- spolu s *MYD88* mutací agresivnější průběh

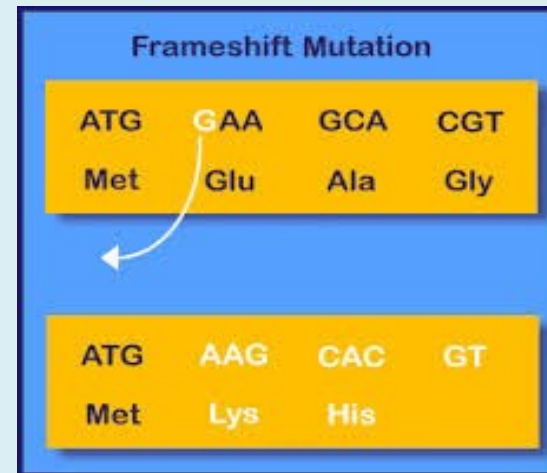
Mutace v genu *CXCR4*

- nonsense mutace (častější) – zkrátí distální konec proteinu o 12-20 AA
- frameshift (posunová) mutace – zahrnuje oblast 40 AA na distálním konci

a)

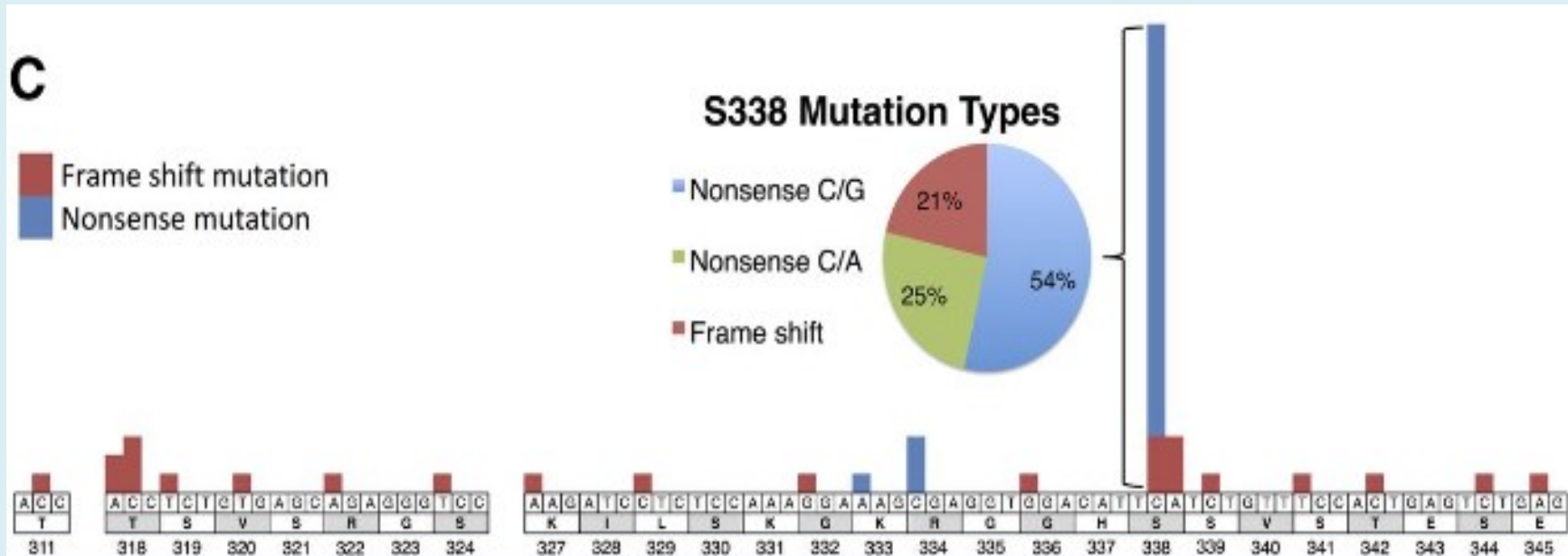


b)



Zdroj: <http://pixgood.com/frameshift-mutation-definition.html>

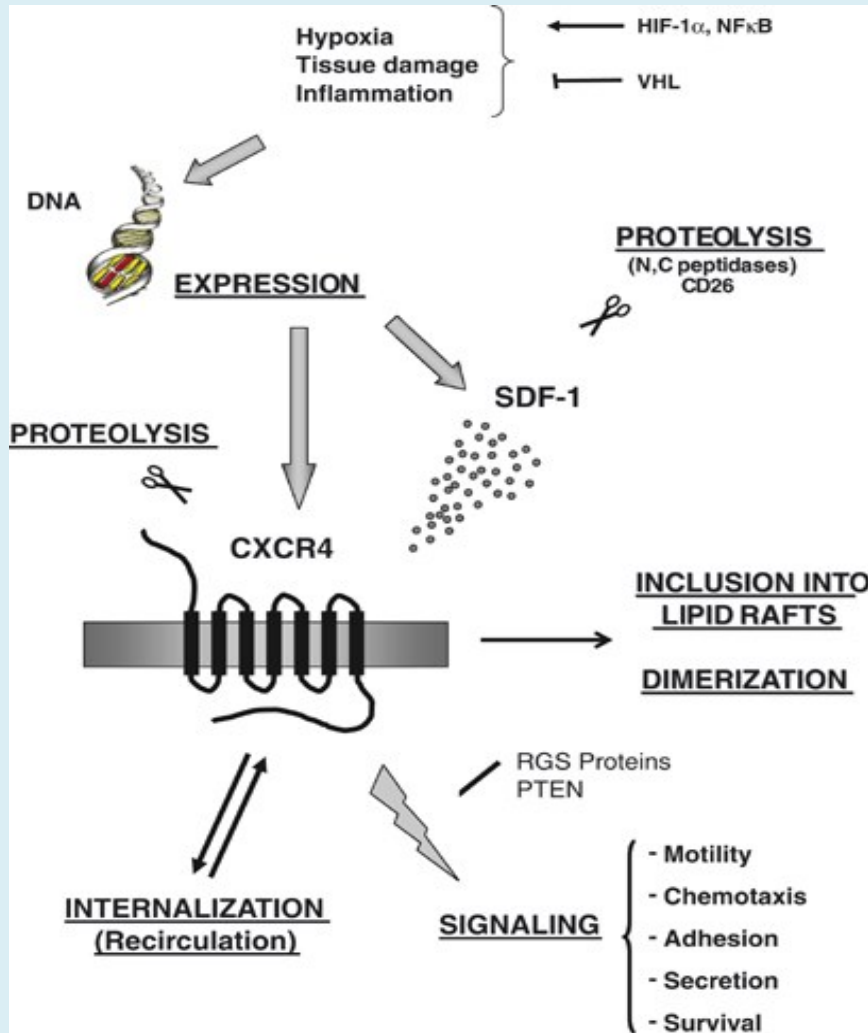
Mutace v genu pro *CXCR4*



Rozložení mutací v genu *CXCR4* a jejich rozdělení

Zdroj: <http://www.bloodjournal.org/content/123/11/1637?sso-checked=true>

Signalizace CXCR4

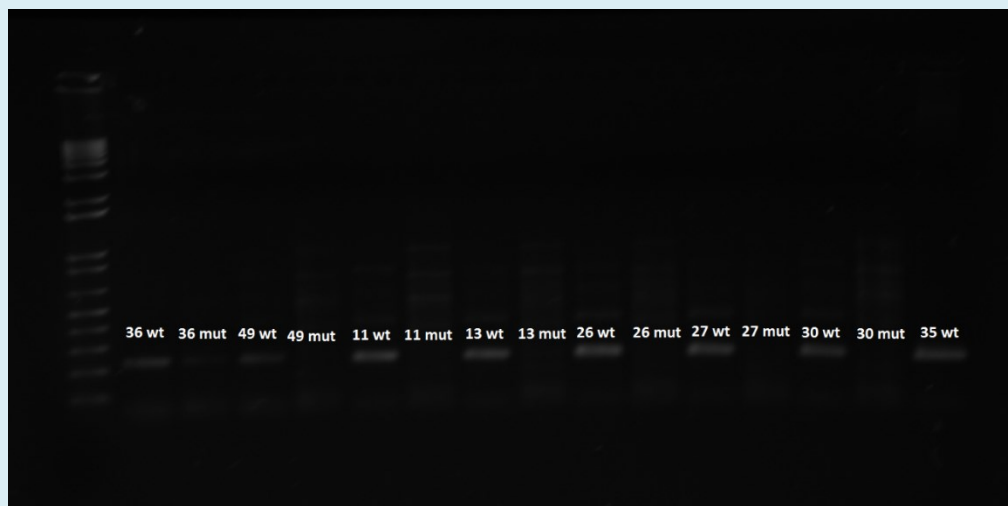


Rozdílná hladina regulace funkce chemokinového receptoru *CXCR4*. Možné dráhy, které mohou být afektovány tímto receptorem.

Zdroj: <http://www.ztopics.com/CXCR4/>

Diagnostika

- PK – plná krev, mononukleární buňky, buňky CD19+
- KD – buňky CD19+
- Cut off: PK 2 x 7,5ml v EDTA, 1 x 2,6 ml v EDTA
KD 500 tis. buněk



Diagnostika

- *MYD88* -N-PCR, AS-PCR + Sangerovo sekvenování
- *CXCR4* - AS-PCR + Sangerovo sekvenování
- srovnání konkordance mezi PK a KD
- pro gen *MYD88*
 - 98 % WM
 - 41 % IgM MGUS (Xu et al., London 2014)
- pro gen *CXCR4* - neznámá

Výsledky

- Vyšetřeno 13 vzorků Ostrava (1 IgM MM, 7 IgM MGUS, 3 WM, 2 IL)
- med. 65 let (ženy:muži 5:8)
- vyšetřena PK i KD
- *MYD88* 7x : 3x WM
1x IgM MM
3x IgM MGUS
- *CXCR4* 1x : 1x WM



Zdroj: <http://uclu.org/articles/election-results-for-academic-and-liberation-section-committees>

Konkordance

- Konkordance *MYD88*:

100 % WM (MNCs, CD19+) vs. 98 % (Xu et al., 2014)

33 % WM (WB)

43 % IgM MGUS (MNCs, CD19+) vs. 41 % (Xu et al., 2014)

0 % IgM MGUS (WB)

- Konkordance *CXCR4*:

záchyt z KD 30%

33 % WM (MNCs, CD19+) vs. ?

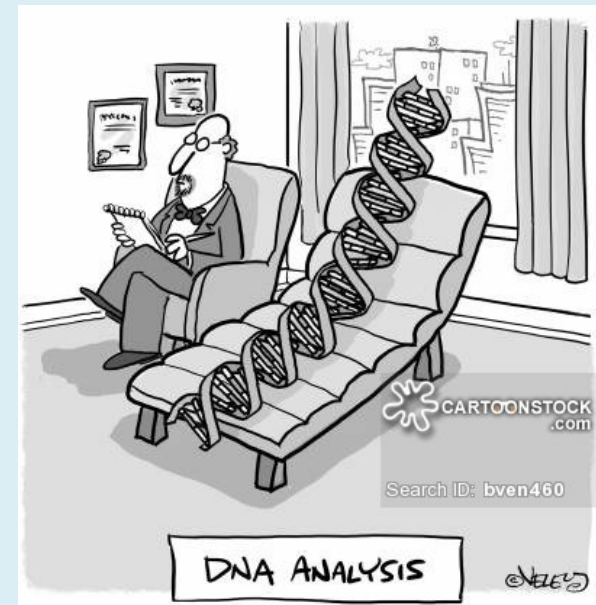
0 % WM (WB) vs. ?



Zdroj: <http://pixabay.com/cs/v%C3%A1hy-%C5%BElut%C3%A1-v%C3%A1%C5%BEit-spravedlnosti-30251/>

Do budoucna...

- **aCGH** – cytogenet. abnormality na úrovni kb, změny v počtech kopií – 80% případů, signální dráhy (Poulain et al., 2011)
- **FcGR polymorfismus** – prog. význam, stabilní marker
- **PI3K-delta** – význam pro léčbu (Landgren et al., 2014)



Zdroj: http://lowres.cartoonstock.com/science-dna-geneticists-therapists-shrinks-genetics-bven460_low.jpg

Poděkování/Acknowledgement

Tým pro MDS a myeloproliferace

prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.
MUDr. Lukáš Stejskal
MUDr. Cecília Bodzásová
MUDr. Zuzana Kučerová
MUDr. Petra Richterová

CLL tým

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
MUDr. Jana Zuchnická

Ostatní lékaři KHO

MUDr. Jana Fečková – Mihályová

Výzkumný tým KHO

MUDr. Fedor Kryukov, Ph.D.
MUDr. Elena Kryukova, Ph.D.
Mgr. Zuzana Kufová
Bc. Jana Filipová

Laboratorní tým KHO

Mgr. Jana Smejkalová, Ph.D.
Mgr. Lucie Adamusová
Mgr. Lukáš Grebeníček
Bc. Petra Vrublová
Mgr. Hana Svěchová

Tým pro trombózu a hemostázu

prim. MUDr. Jaromír Gumulec
prim. MUDr. Milan Matuška, Ph.D.

ALA a WM tým

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
MUDr. Lenka Zahradová, Ph.D.
MUDr. Hana Plonková
MUDr. Tomáš Jelínek
MUDr. Michal Kaščák

Tým pro ALL/AML

MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.
MUDr. Petra Richterová

Myelomový tým

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
MUDr. Lenka Zahradová, Ph.D.
MUDr. Hana Plonková
MUDr. Tomáš Jelínek

Lymfomový tým

MUDr. Juraj Ďuraš
MUDr. Milan Navrátil
MUDr. Michal Kaščák



Sesterský tým pod vedením:

Mgr. Kateřiny Hašové
Kateřiny Horákové
Mgr. Františky Vyhnánkové
Petry Ramikové

Datamanažerský tým pod vedením:

Mgr. Martiny Januškové

Děkuji za pozornost