

Genetické zmeny u pacientov s mnohopočetným myelómom v Slovenskej republike

— ■ ■ ■ —
Denisa Ilenčíková
A. Ármaiová, A. Žákovičová, J. Sýkora, M. Džubasová

Oddelenie onkologickej genetiky NOÚ

2 cesty patogenézy MGUS a MM

■ NHRD

■ translokácie IgH
(s následnou dysreguláciou
cyklínu D)

■ HRD

■ zvýšenou expresiou
cyklínu D

13/13q

Cyklín

G1

S

senzitivita k proliferačným stimulom

IL6

ILGF1

cytokíny

Translokácie a cyklín D skupiny


Table 1. Translocation and *cyclin D* Groups

Group	Primary Translocation	Gene at Breakpoint	D-Cyclin	Ploidy	Proliferation Index	Bone disease (% MRI Pos)	Frequency (%)	Prognosis
6p21	6p21	CCND3	D3	NH	Average	100	3	? Good
11q13	11q13	CCND1	D1	D, NH	Average	94	16	Good
D1	None	None	D1	H	Low	86	34	Good
D1+D2	None	None	D1 and D2	H	High	100	6	? Poor
D2	None	None	D2	H, NH	Average	67	17	?
None	None	None	None	NH	Average	100	2	? Good
4p16	4p16	FGFR3/MMSET	D2	NH > H	Average	57	15	Poor
maf	16q23	c-maf	D2	NH	High	55	5	Poor
	20q11	mafB					2	

Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; pos, positive; D, diploid; H, hyperdiploid; NH, nonhyperdiploid.




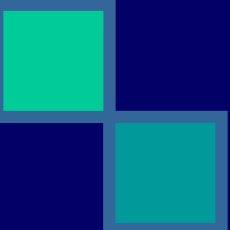
Včasné genetické zmeny – prognostické markery ochorenia

- Hladina expresie cyklínu D – identifikácia MM tumorov s dysreguláciou onkogénov (pri *IgH* translokáciach)
 - translokácie a cyklín D skupiny (TC) klasifikácia
 - Biologické a klinické korelácie asociované s TC skupinami
- 



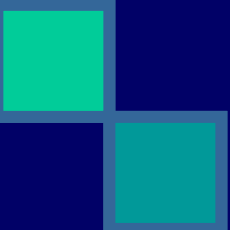

Ciele:

rozdielne TC skupiny reprezentujúce
rozdielne „ochorenia“ – budú vyžadovať
iný terapeutický prístup

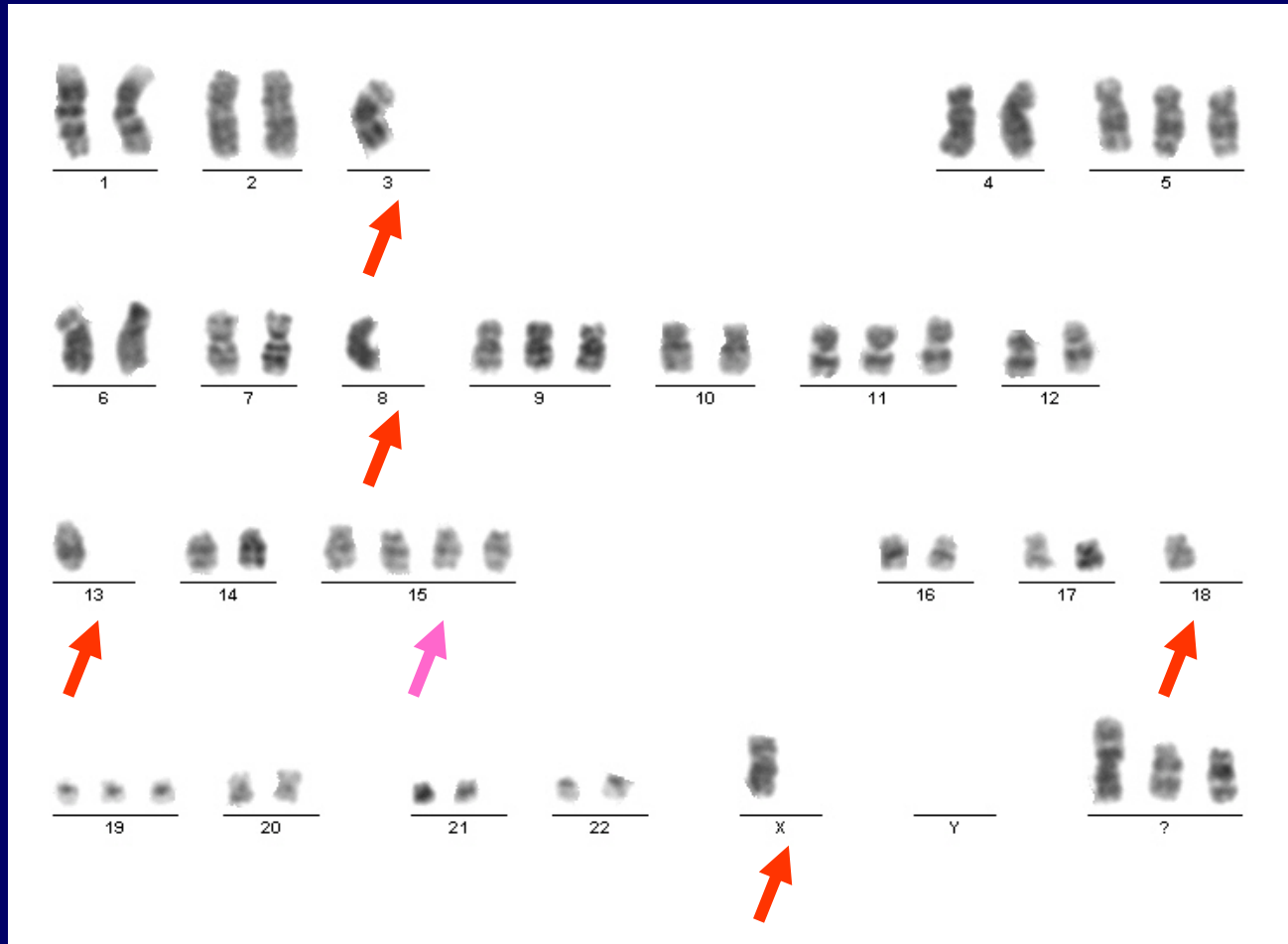




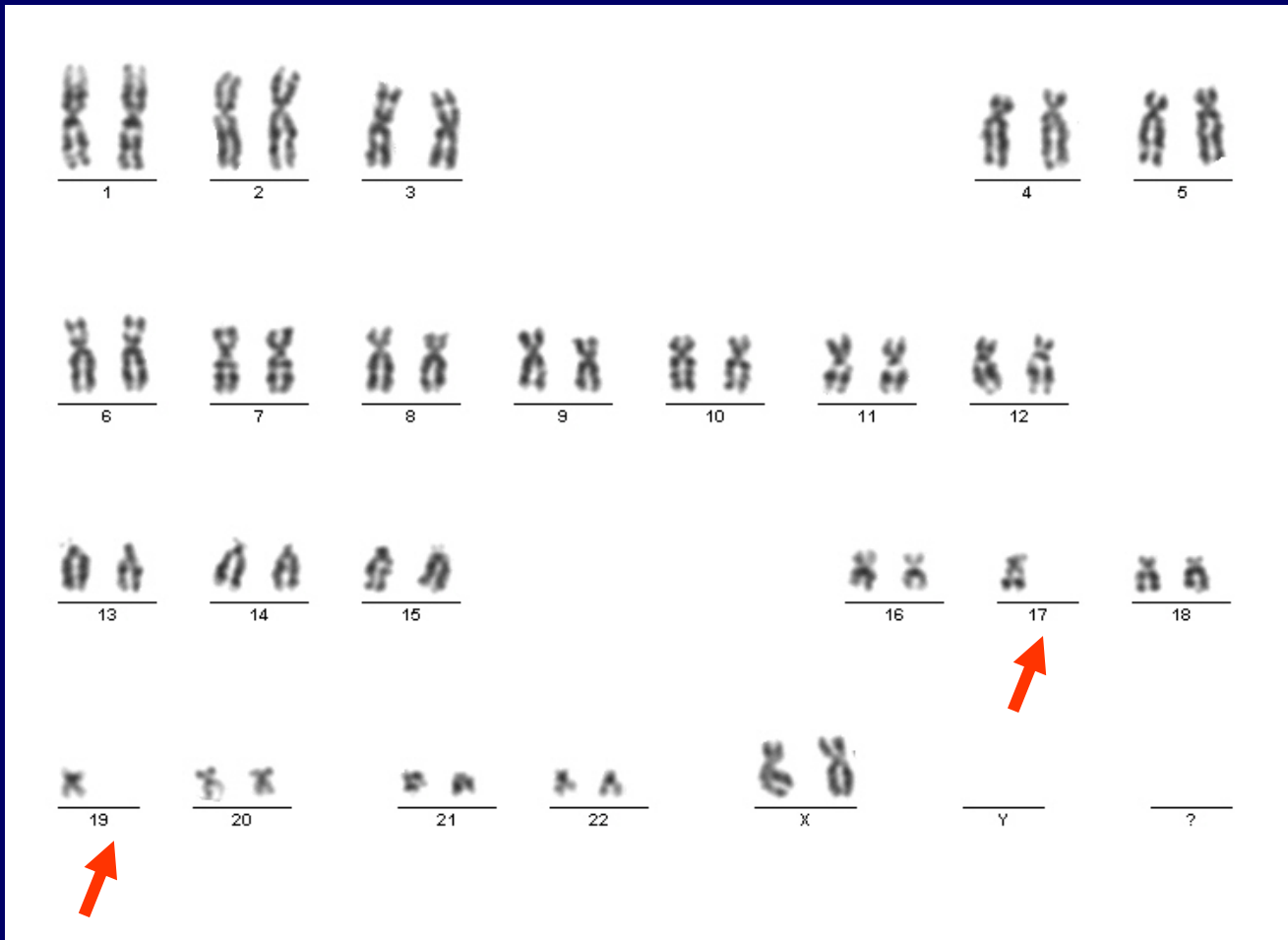
Vyšetrovacie metódy

- 
- Cytogenetické vyšetrenie
 - FISH vyšetrenie
 - **CIG – FISH** (onkológovia – o % zastúpení myelómových bb. v KD a type reťazca κ/λ), v prípade pozitivity FISH vzorku KD vyšetrujeme podľa protokolu CIG
 - Molekulovo-genetické vyšetrenie
- 

Cytogenetické vyšetrenie



50,X,-X,-3,+5,-8,+9,+11,-13,+15,+15,-18,+19,+m1,+m2,+m3



44,XX,-17,-19

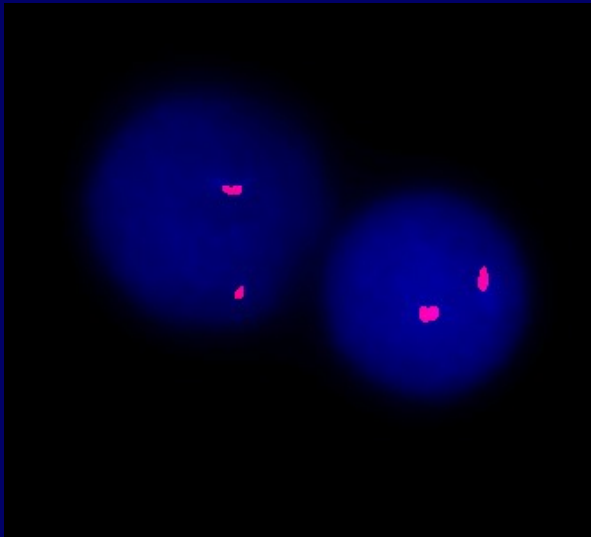


FISH

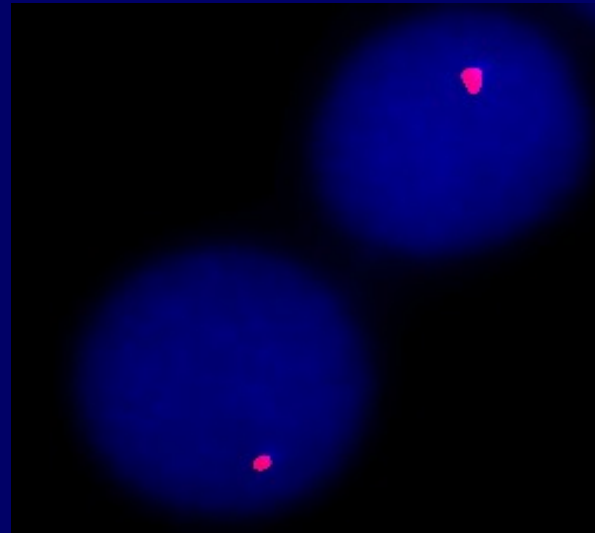
- LSI 13 (RB1) 13q14 Spectrum Orange Probe



Negat.



del (13q)



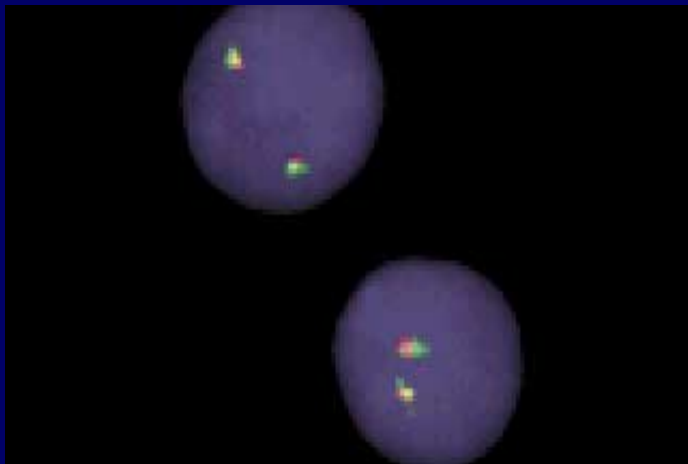


FISH

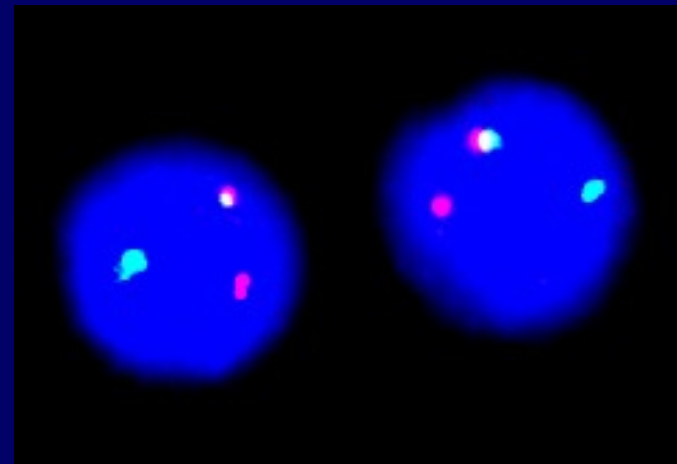
- LSI IgH Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe



Negat.



Prestavba IgH





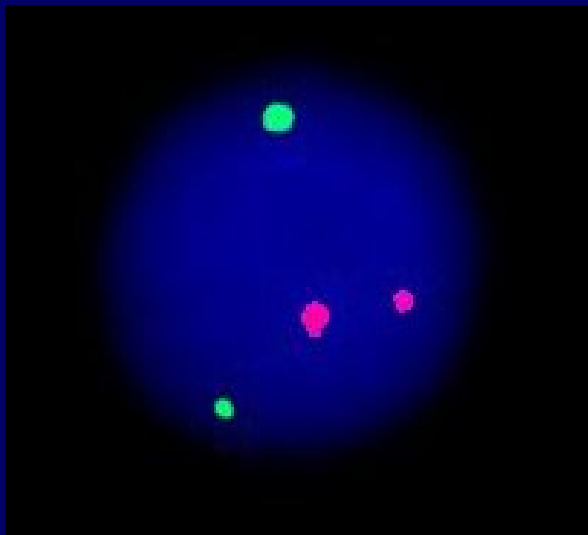
Onkogény zahrnuté do *IgH* tranlokácií u MGUS a MM

- *t(4;14) 4p16 FGFR3 (15%)*
- *t(11;14)11q13 CCND1 (16%)*
- *t(14;16)16q23 c-MAF (5%)*
- *t(14;20) 20q11 MAFB (2%)*
- *t(6;14) 6p21 CCND3 (3%)*

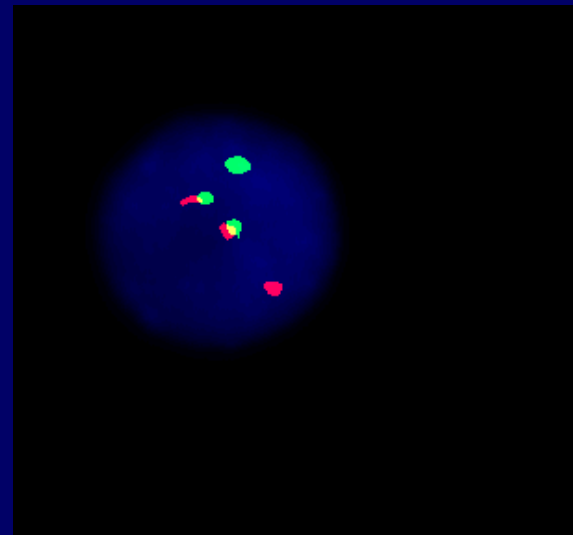
FISH – špecifické tranlokácie

- LSI IgH/CCND1 Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe

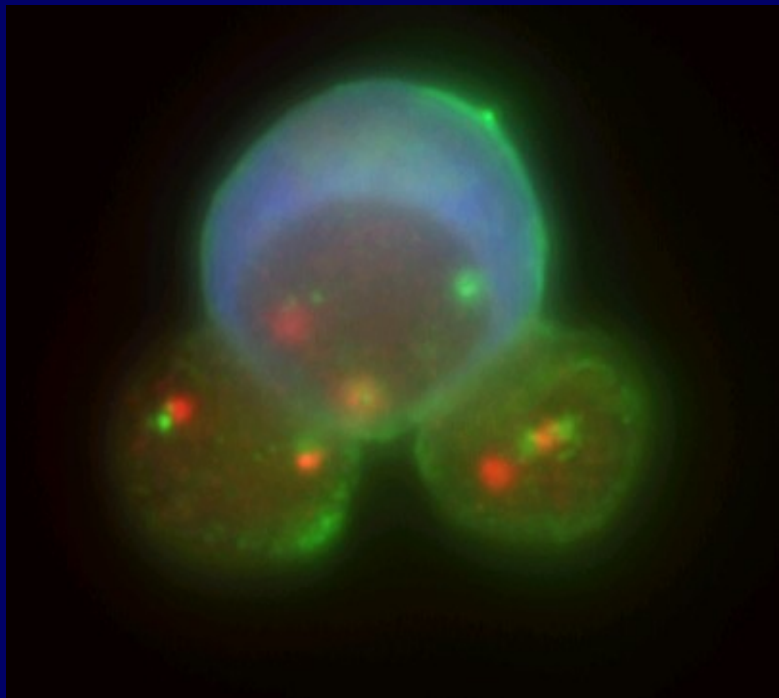
Negat.



t(11;14)(q13;q32)



CIG – cytoplazmatické Ig značenia



Súbor vyšetrených pacientov s „MM“ v roku

2005 (131)

2004 (127)

Numerické aberácie	monozómia 13	3 (1,97 %)
	iné monozómie (-1,-7,-17,-18,-X...)	3 (1,97 %)
	trizómie (+3,+5,+7,+9,+11,+15,+19,+21...)	6 (3,94 %)
Štruktúrové aberácie	anomálie chromozómu 1	4 (2,63 %)
	prestavby 14q (IgH lokus)	5 (3,94 %)
	Delécia 14q	5 (3,28%)
	Amplifikácia IgH	2 (1,31%)
	anomálie 13q	9 (5,92 %)
	anomálie 6q	0
	t(4;14)	1 (0,65 %)
	t(8;14)	1 (0,65 %)
	t(11;14)	1 (0,65 %)
t(9;22)	1 (0,65%)	
Bez chromozómových aberácií	Normal, FISH negat.	59 (38,81%)
	NK, FISH negat.	44 (28,94%)
	NK, FISH neinform.	4 (2,63%)
		107 (70,39%)

3 (2,36 %)
7 (5,51 %)
9 (7,08 %)
8 (6,30 %)
5 (3,94 %)
4 (3,15 %)
1 (0,79 %)
1 (0,79 %)
1 (0,79 %)
109 (85,80%)

Súbor CMG pacientov v roku

2005 (N=18)

2004(N=14)

Numerické
aberácie

monozómia 13

1 (4,34%)

-

iné monozómie (-1,-7,-17,-18,-X...)

1(4,34%)

1 (7,14 %)

trizómie (+3,+5,+7,+9,+11,+15,+19,+21...)

2 (5,88 %)

1 (7,14 %)

Štruktúrové
aberácie

anomálie chromozómu 1

1 (4,34%)

-

prestavby 14q (IgH lokus)

0

2 (14,28 %)

delécie 14q (IgH lokus)

1(4,34%)

amplifikácia IgH

1(4,34%)

anomálie 13q

3 (13,04%)

-

anomálie 6q

-

-

t(4;14)

-

-

t(11;14)

-

-

Bez
chromozómových
aberácií

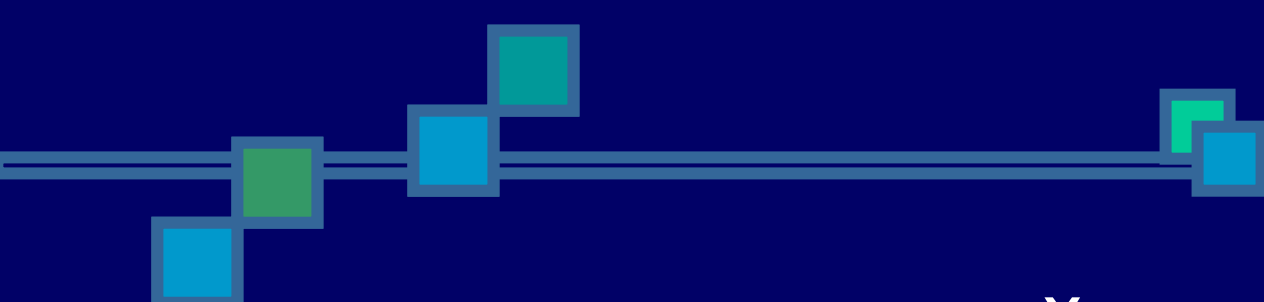
Normal, FISH negat. 6 (26,08%)

NK, FISH negat. 3 (13,04%)


NK, FISH neinform. 3 (13,04%)

12 (52,17%)

11 (78,57%)




Management vyšetrovania MM pacientov v SK

- Kultivácia KD 24h
 - Vyšetrenie konvenčnou cytogenetikou
 - Vyšetrenie molekulovou cytogenetikou – FISH, CIG
13q, IgH – špecifických translokácií
doplnené o *P53 (del 17p13.1)*
 - Vyšetrenie klonality *IgH(V)*
 - archivácia sedimentu, DNA pre ďalšie vyšetrenia
- 



Vyšetrovanie pacientov MM – SK pre CMG 2002-2006

- **Potreba zlepšenia managementu**
 - Zaslanie údajov pacienta zaradeného do štúdie:
 - dešifrovanie mena: VAGO
 - údaj o % plazmocytov
 - reťazec – kappa, lambda**CIG**
 - Dovyšetovanie nových markerov – *p53*
- 

Ďakujem za
pozornosť a spoluprácu

