

Streszczenie

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) jest przykładem nowotworu mieloidalnego o dynamicznym i agresywnym przebiegu. Choroba ta dotyczy wszystkich grup wiekowych, jednak mediana zachorowalności wynosi około 65 lat. AML jest heterogennym i agresywnym klonalnym zaburzeniem komórek progenitorowych układu krwiotwórczego. Cechuje się dużym zróżnicowaniem pod względem nieprawidłowości chromosomalnych, mutacji genowych oraz zmian w ekspresji licznych genów. W ostatniej dekadzie osiągnięto istotny postęp w zrozumieniu patogenezy AML. Co istotne, nawet do 86% przypadków AML wiąże się z obecnością co najmniej dwóch mutacji, a w trakcie rozwoju choroby oraz leczenia mogą pojawiać się kolejne zmiany genetyczne.

Wysoka heterogenność genetyczna AML wymaga zastosowania metod diagnostycznych o dużej przepustowości, które umożliwiają wykrycie wielu mutacji w jednym badaniu. Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) stanowi innowację w dziedzinie analizy genomowej. Techniki NGS pozwalają na identyfikację szerokiego spektrum zmian genetycznych: mutacji pojedynczych nukleotydów, delecji i insercji, a także fuzji genowych. Powszechne zastosowanie NGS w diagnostyce i badaniach AML stało się możliwe dzięki wprowadzeniu komercyjnych paneli, które umożliwiają jednoczesną analizę wielu genów istotnych w rozwoju nowotworów szpiku. Dzięki temu możliwe jest określenie indywidualnego profilu mutacyjnego pacjenta, co przyspiesza proces diagnostyczny i pozwala na szybsze wdrożenie terapii spersonalizowanej.

Celem niniejszej pracy była analiza profilu mutacyjnego u 109 pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, hospitalizowanych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach w latach 2020-2023.

Materiał do badań stanowiło DNA i RNA izolowane ze szpiku kostnego i/lub krwi obwodowej. Profil mutacyjny określono metodą NGS z wykorzystaniem technologii Ion Torrent. Do amplifikacji materiału genetycznego i przygotowania bibliotek zastosowano zestaw Oncomine™ Myeloid Research Assay firmy ThermoFisher Scientific, który umożliwia analizę 40 genów oraz panelu 29 genów kierujących fuzji (łącznie 687 izoform fuzyjnych), charakterystycznych dla AML, zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) i nowotworów mieloproliferacyjnych (ang. *myeloproliferative syndrome*, MPN).

Uzyskane wyniki potwierdziły wysoką heterogenność genetyczną w badanej kohorcie pacjentów z AML hospitalizowanych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach. Zmiany molekularne zidentyfikowano u 95 chorych (87,16%). Wykryto mutacje w klasycznych markerach genetycznych AML, takich jak: *FLT3* (ITD i TKD), *CEBPA*, *NPM1*, *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2* oraz fuzje genowe *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11* i *PML::RARA*. Do genów najczęściej wykazujących obecność mutacji należały *FLT3* (25%) oraz *NPM1* (17%), które są charakterystyczne dla AML i mają istotne znaczenie kliniczne. Ponadto wykryto mutacje w genach, które nie są rutynowo analizowane w podstawowej diagnostyce AML, m.in. *JAK2*, *CALR*, *BCOR*, *MPL*. Zmiany te występowały rzadziej i mają niejasne znaczenie rokownicze, co wskazuje na potrzebę dalszych badań. Dodatkowo analiza danych pozwoliła na wskazanie zjawisk współwystępowania i wzajemnego wykluczania się mutacji, co sugeruje istnienie specyficznych interakcji pomiędzy genami zaangażowanymi w rozwój AML oraz ich odrębnych szlaków. Przeprowadzone analizy genetyczne mogą stanowić podstawę wdrażania terapii celowanych dla pacjentów posiadających mutacje w określonych genach np. *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*.

Uwzględnienie większej liczby genów w badaniach diagnostycznych może przyczynić się do wdrożenia bardziej skutecznych schematów terapeutycznych. Otrzymane wyniki potwierdzają zasadność stosowania metod wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce AML.

0003.2026 Jacek Lipiński