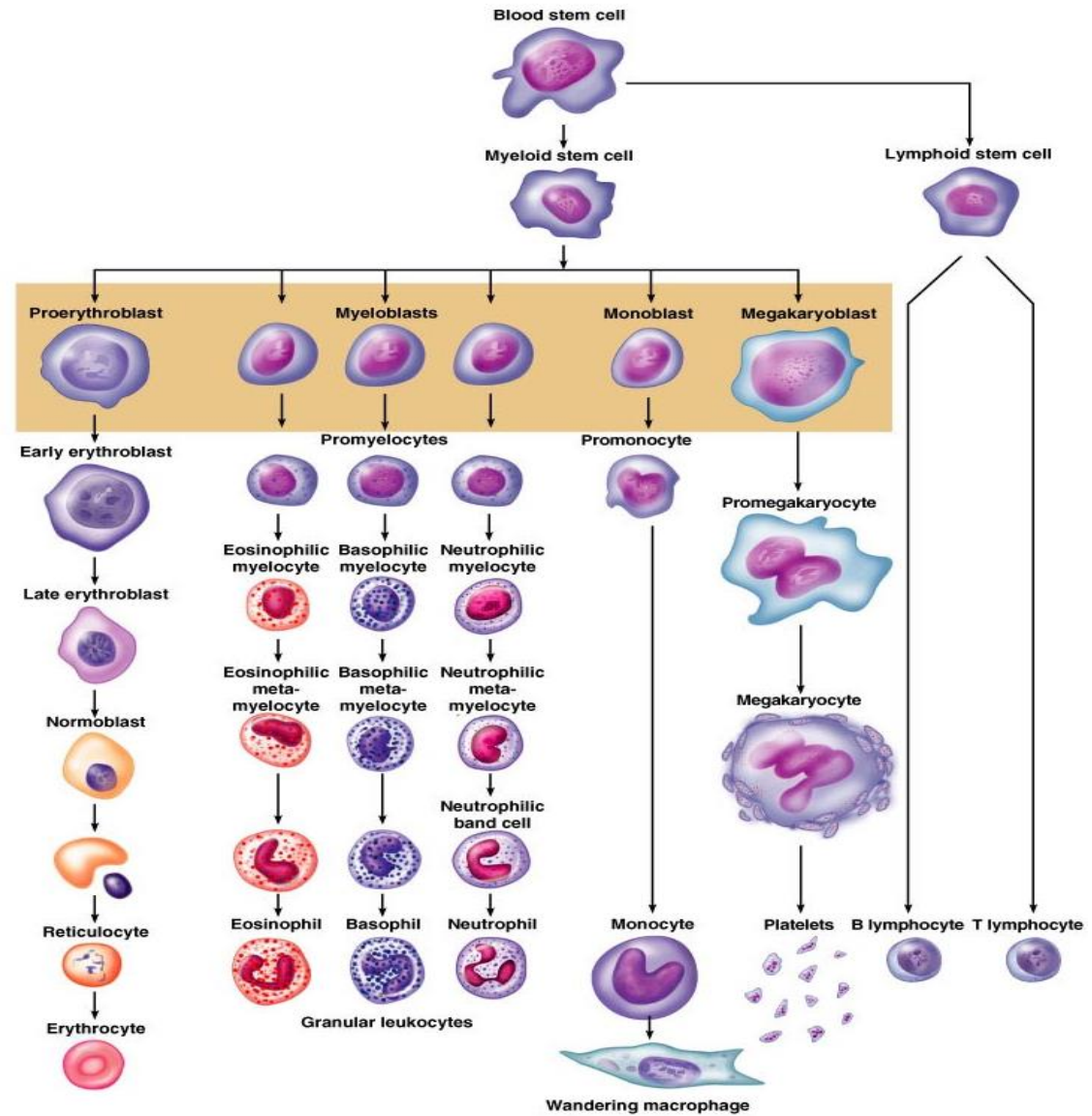


Geneetika ja onkohematoloogia

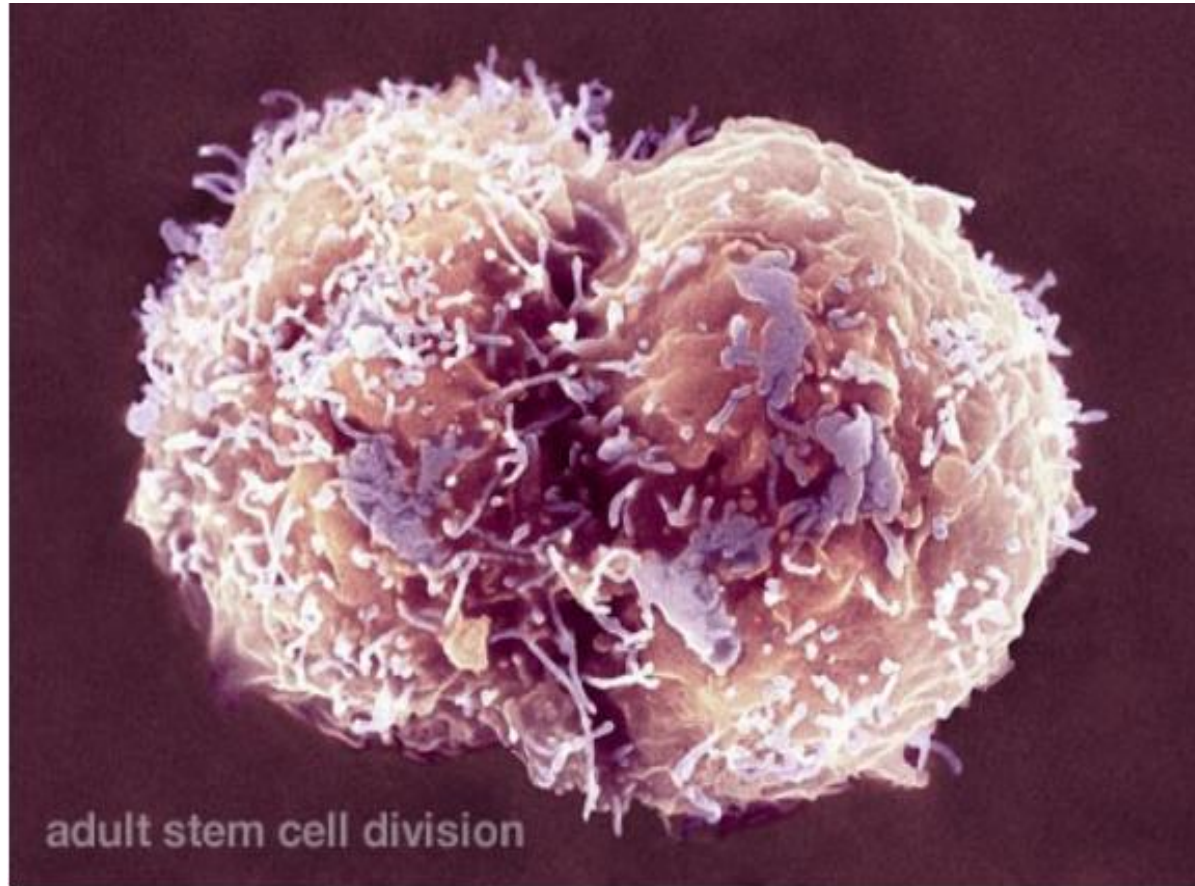
01.04.2022

IIGE VIIGIMAA

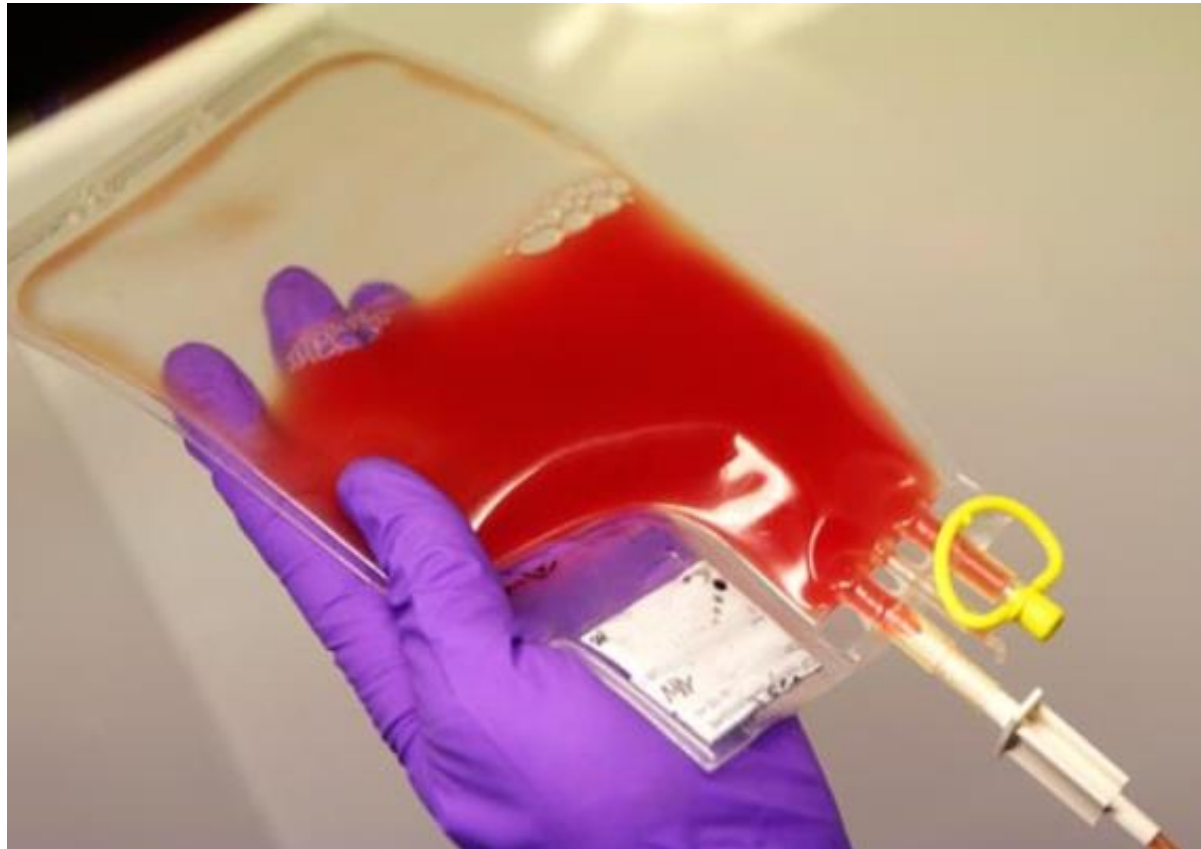
Vereloom



Vereloomes tüviraku jagunemine

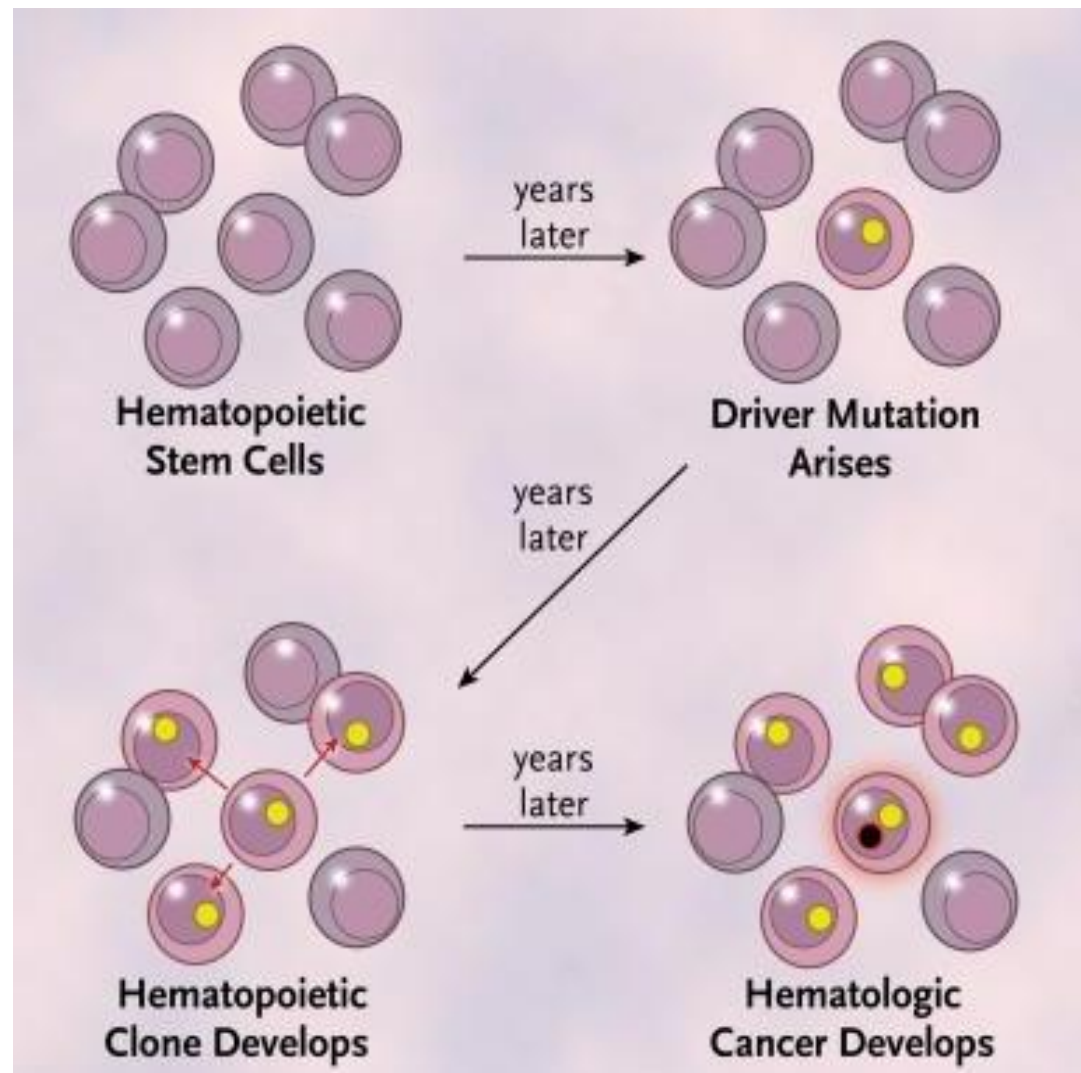


Afereesi teel kogutud tüvirakud

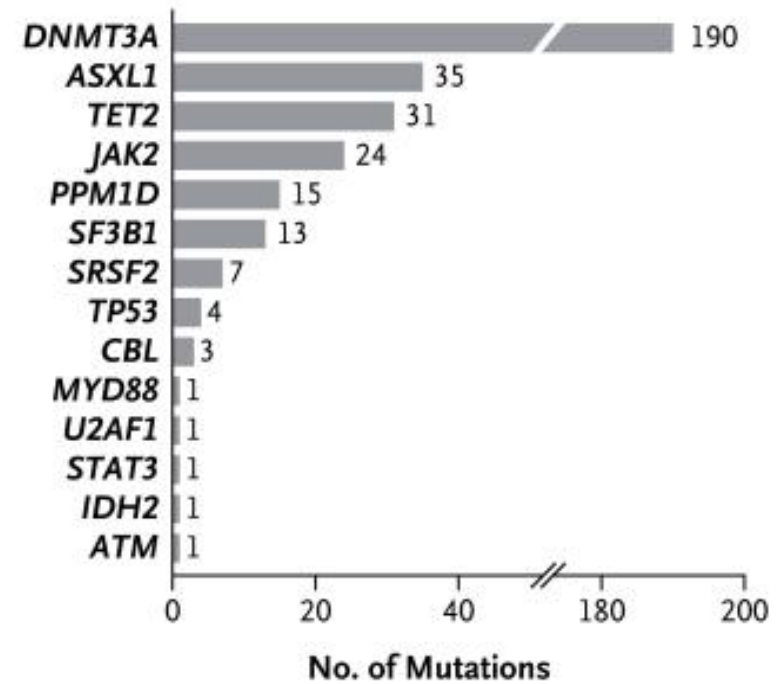
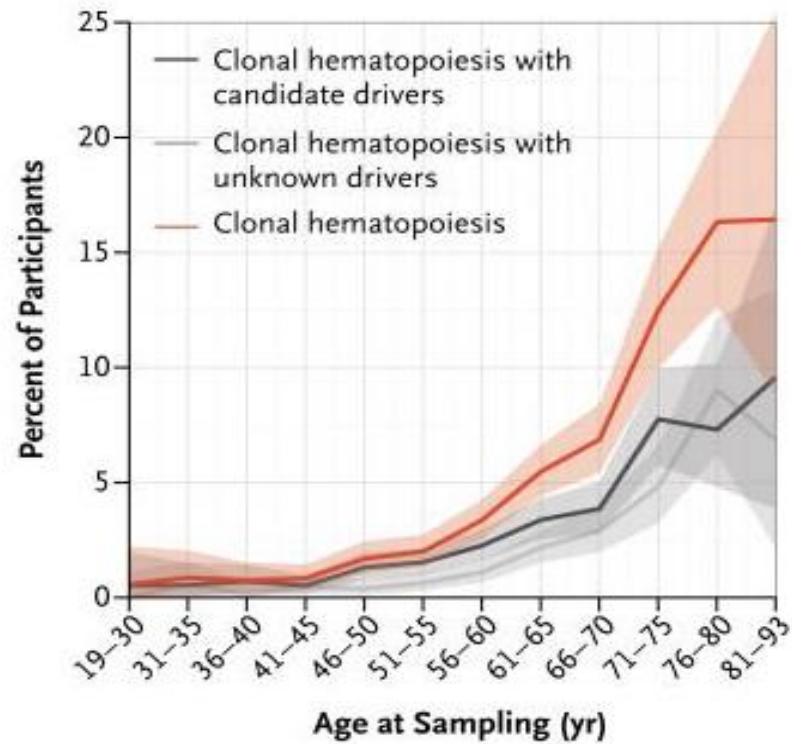


Klonaalne ekspansioon

Onkohematoloogilise haiguse tekkimise mudel



Somaatilised mutatsioonid

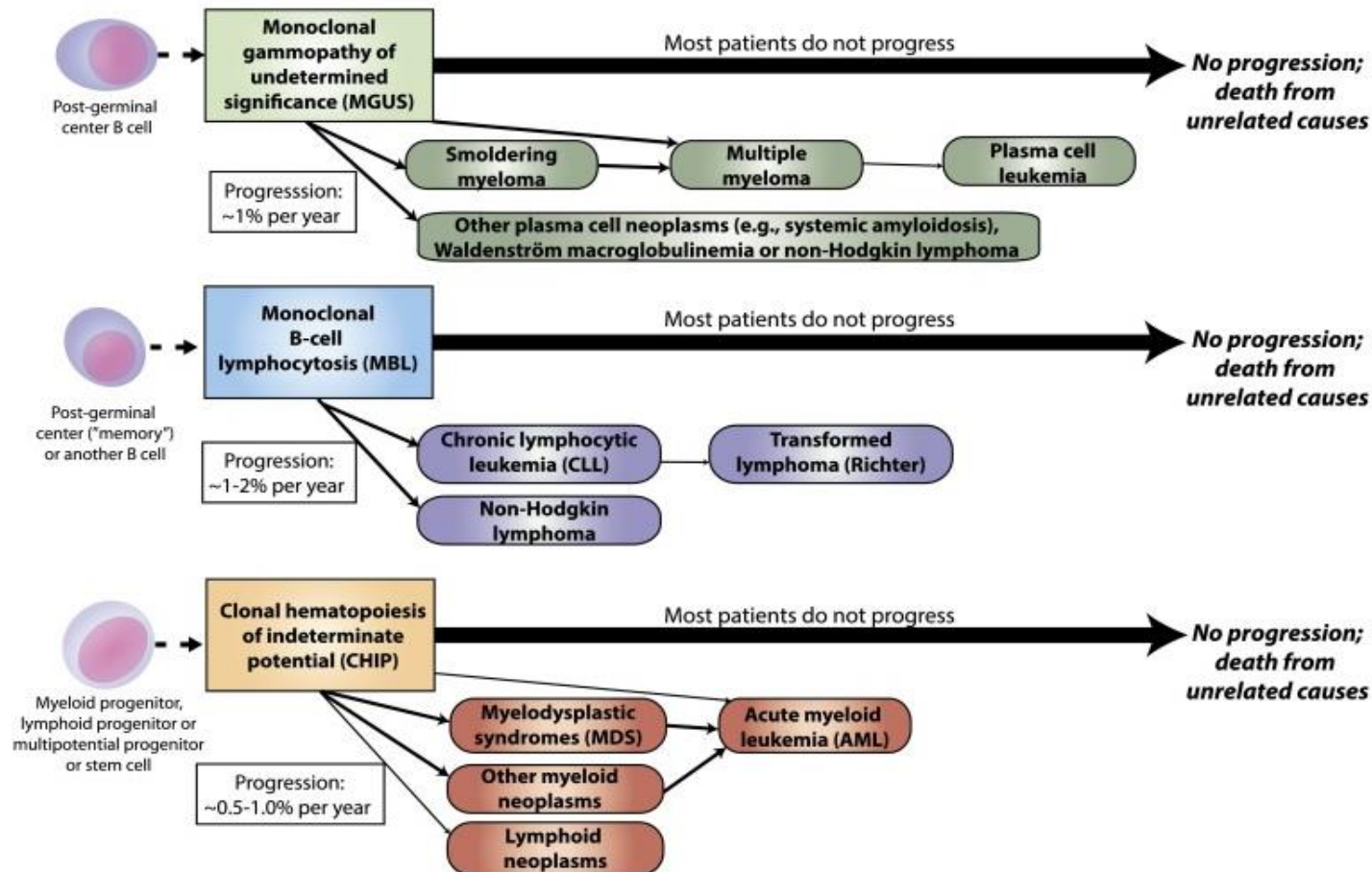


Klonaalne hematopoees

Clonal Hematopoiesis of Indetermined Potential (CHIP)

- Morfoloogiliselt on välistatud hematoloogiline kasvaja
- Puuduvad PNH, MGUS ja MBL diagnostilised kriteeriumid
- Esinevad somaatilised mutatsioonid *DNMT3A, TET2, JAK2, SF3B1, ASXL1, TP53, CBL, GNB1, BCOR, U2AF1, CREBBP, CUX1, SRSF2, MLL2, SEDT2, GNAS, PPM1D, BCORL1*

Klonaalsete muutuste maliigsuse potentsiaal



Uurimismeetodid onkohematoloogias

Kaebused, anamnees, kliiniline leid

Kliiniline vere analüüs koos hemogrammiga

Biokeemilised analüüsid

Luuüdi morfoloogiline hindamine

Immunoloogilised uuringud

histokeemilised

voolutsütomeetria

Radioloogilised uuringud

Konventsionaalne tsütogeneetika (karüotüüp)

Fluorestseeruv *in situ* hübridisatsioon (FISH)

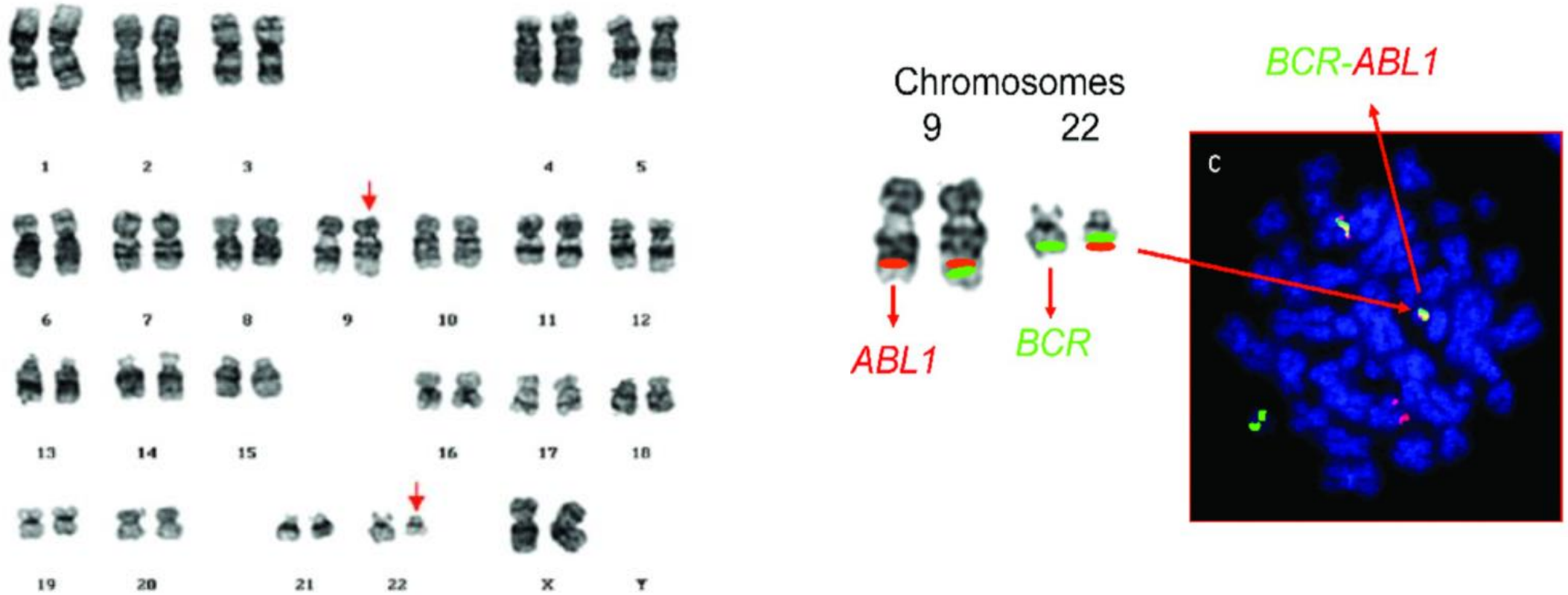
Polümeraasi ahelreaktsioon (PCR) ja selle modifikatsioonid

Ülegenoomsed uuringud

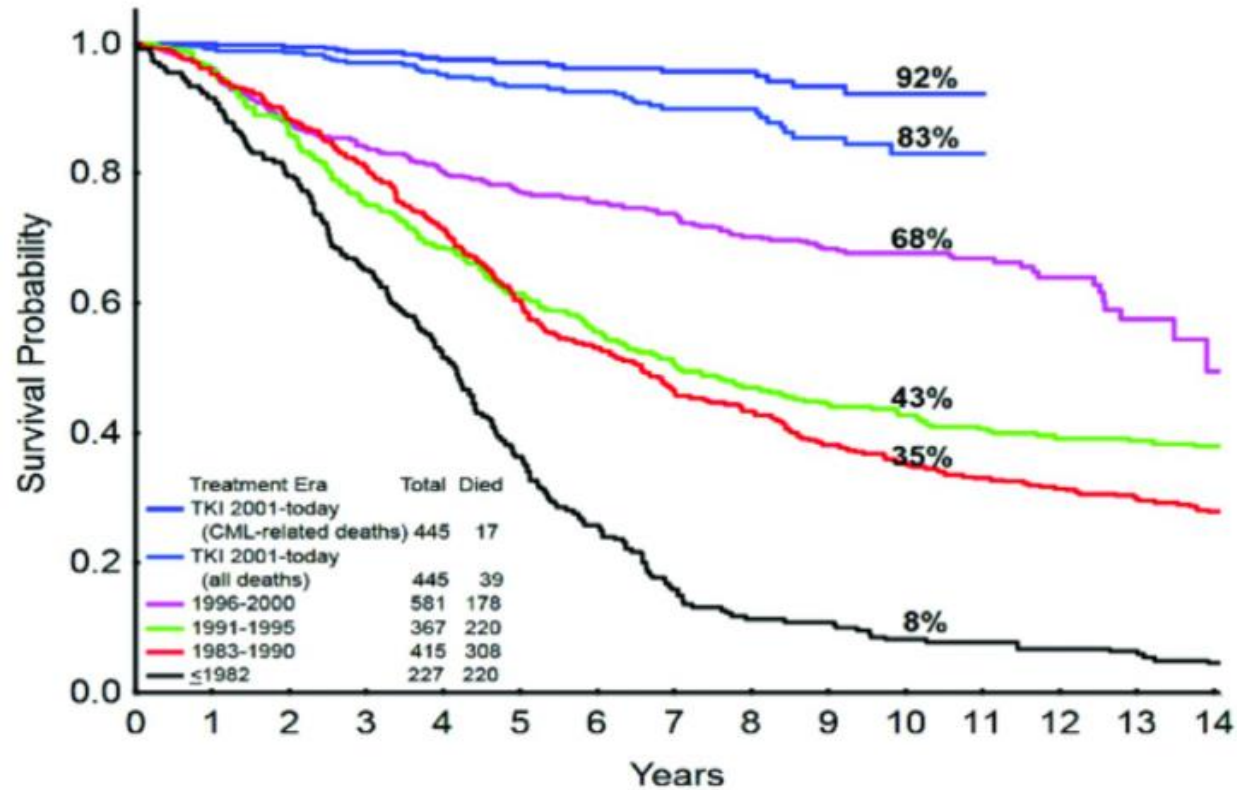
Geeniekspressiooni profileerimine

Geenipaneeli sekveneerimine NGS meetodil

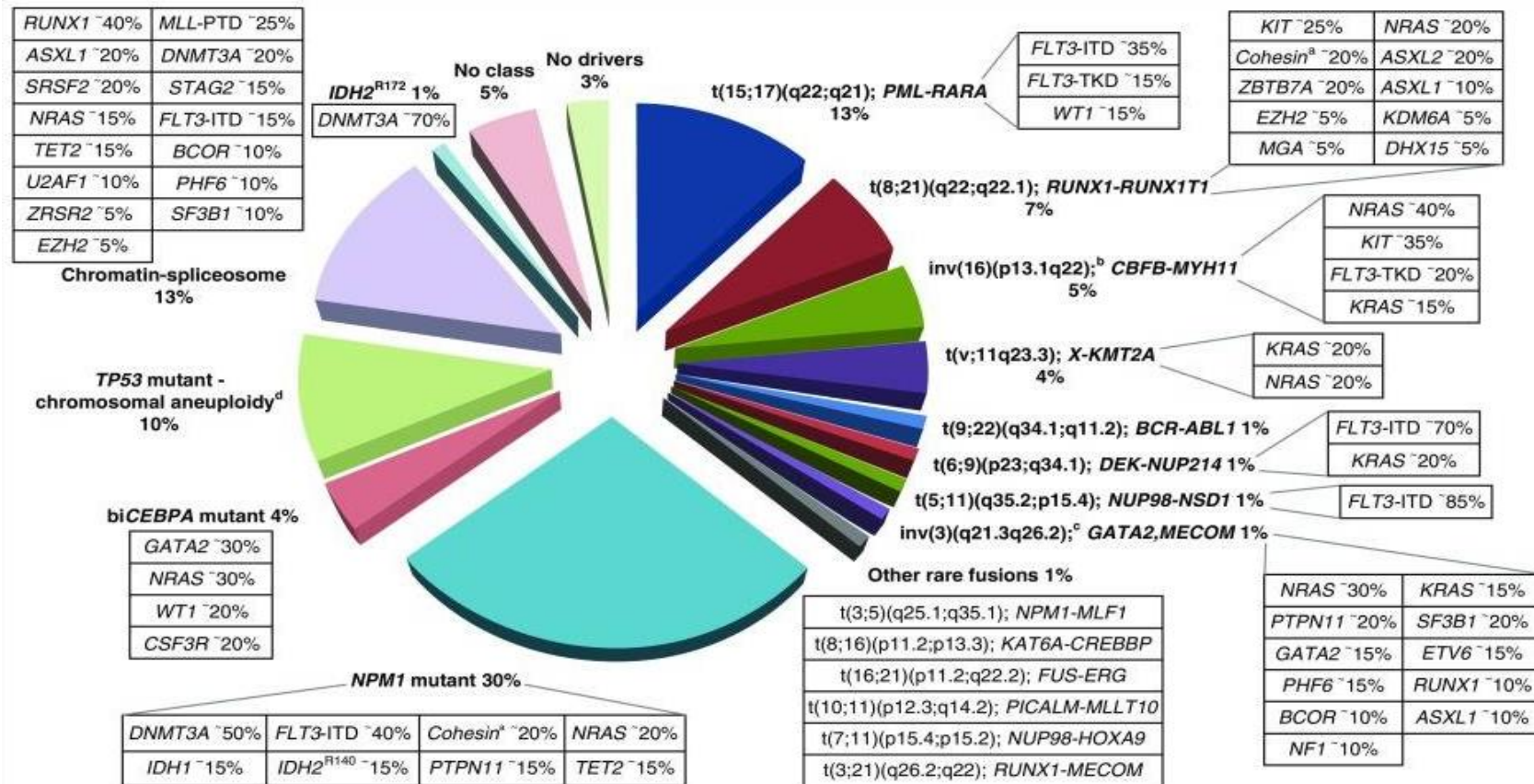
KML diagnosis



KML elumus tulenevalt diagnoosimise ajast



ÄML molekulaarsed muutused



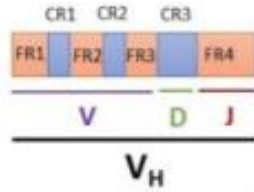
Äge müeloidne leukeemia

Riskigrupid ja elumus

Genetic alteration	Remarks
Favorable risk	3 years survival
1. CBF mutation positive	66 %
t(8;21)(q22;q22)RUNX1-RUNX1T1	
inv(16)(p13.1q22)CBFB-MYH11	
t(16;16)(p13.1q22)CBFB-MYH11	
2. NPM1 mutation positive/without FLT3 ITD mutation (commonest) CEBPA mutation positive	
Intermediate 1	3 years survival
1. CNAML (commonest) with	28–45 %
NPM1 gene wild type/without FLT3 ITD mutation	
NPM1 gene wild type with FLT3 ITD mutation	
NPM1 gene mutated and FLT3-ITD mutation	
Intermediate 2	
1. t(9;11)MLL gene rearrangement	
2. delY, del(9q)	
3. <i>Cytogenetic abnormalities not qualifying for poor risk</i>	
Poor risk	3 years survival
1. del(5q), del(7q),	12 %
2. Inv(3q), t(3;3)	
3. t(9;22)	
4. t(6;9)	
5. t(v,11q) MLLgene rearranged	
6. Complex karyotype (commonest)	

Mutational status of IGHV

M-CLL
U-CLL



Cytogenetic aberrations

del 13q14
trisomy 12
del 11q22-23
del 17p13

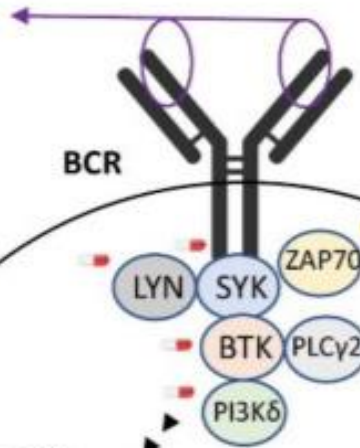


Genetic mutations

TP53	CHD2	MYD88
ATM	RPS15	FBXW7
NOTCH1	IKZF3	POT1
BIRC3	ZNF292	PTPN11
SF3B1	ZMYM3	EXPO1
MGA	ARID1A	



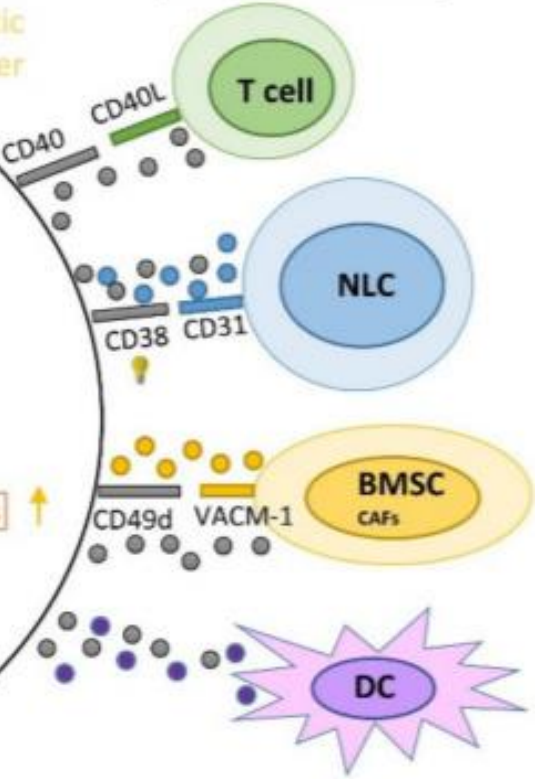
BCR signaling



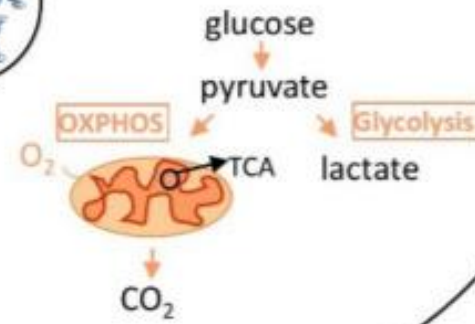
therapeutic targets

prognostic biomarker

Lymphoid Tissue Microenvironment



Metabolic plasticity



KLL biomarkerid

	Prognostic	Predictive
Age	●	●
CIRS	●	●
Stage	●	●
β2-microglobulin	●	●
CD49d	●	●
CD38	●	●
ZAP70	●	●
<i>IGHV</i> mutation	●	●
17p13 deletion	●	●
11q22-23 deletion	●	●
Trisomy 12	●	●
13q14 deletion	●	●
<i>TP53</i> mutation	●	●
<i>SF3B1</i> mutation	●	●
<i>NOTCH1</i> mutation	●	●

KLL geneetilised uuringud (verest/luuüdist)

Patsiendi andmed (nimi, isikukood, ribakood):

KLEEPS

Proovivõtu kuupäev

Raviarst:

Saatev asutus / osakond

Saatediagnoos.....

Esmane Korduv

Ravi saanud JAH EI

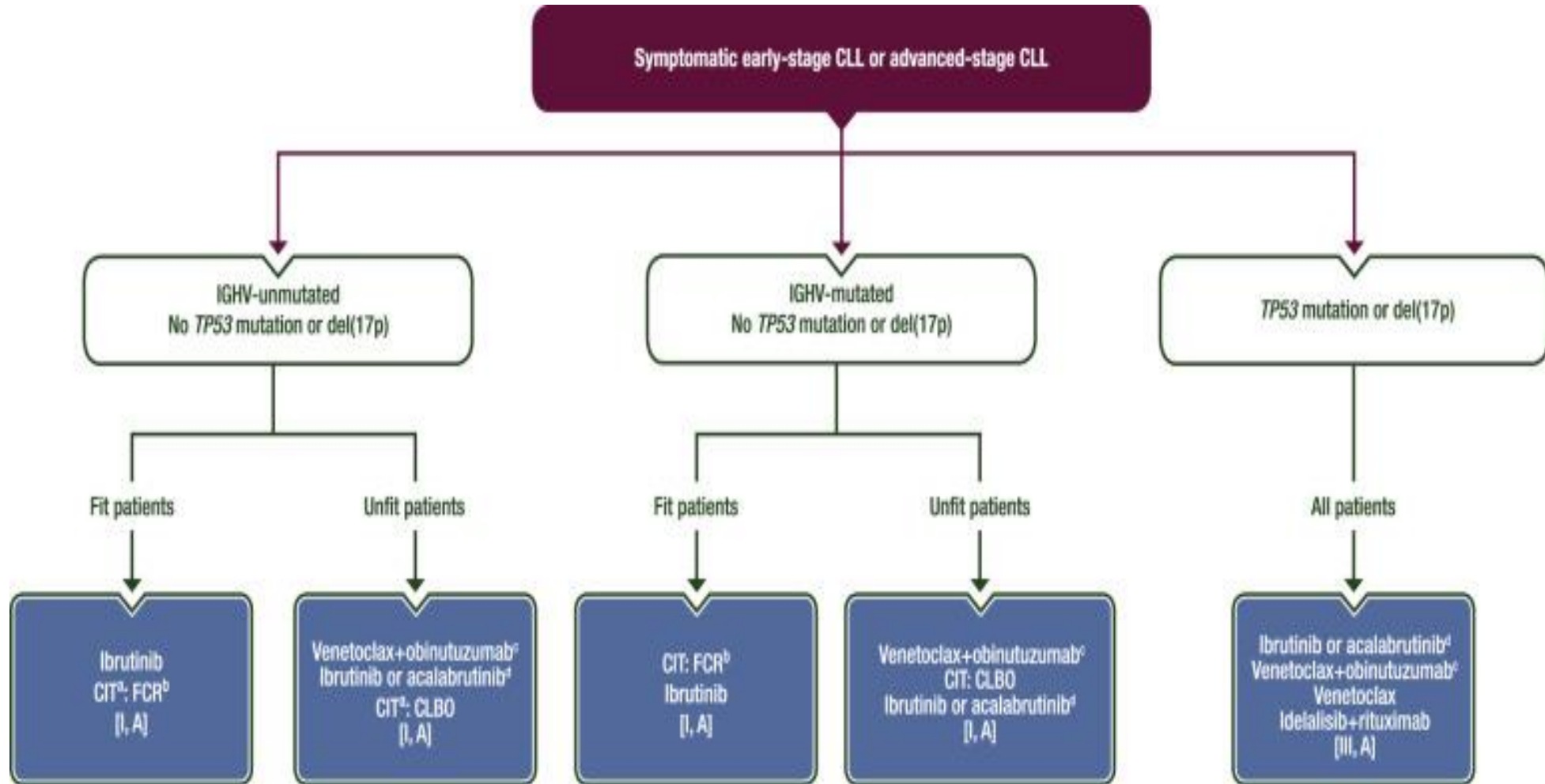
Soovitud uuringu numbrile palume ring ümber teha.

1	KLL karütüüp	kood 66632
2	KLL paneel FISH	
	del TP53 (17p13)	kood 66633
	del ATM (11q22)	kood 66633
	12. kromosoomi trisoomia	kood 66633
	del DLEU1 (13q14)	kood 66633
3	Tuumorsuppressorgeeni TP53 kodeeriva ala mutatsioonid (NGS)	kood 2x66618
4	Somaatiliste hüpermutatsioonide määramine IGH variaabelses piirkonnas (NGS)	kood 2x66618

Materjal: veri luuüdi fikseerimata lümfoidkude (SLL) fikseeritud lümfoidkude (SLL)

Eeldatav leukeemiliste rakkude osakaal:

alla 30% 30-50% üle 50%





Pärilikud hematoloogilised maliigsed haigused

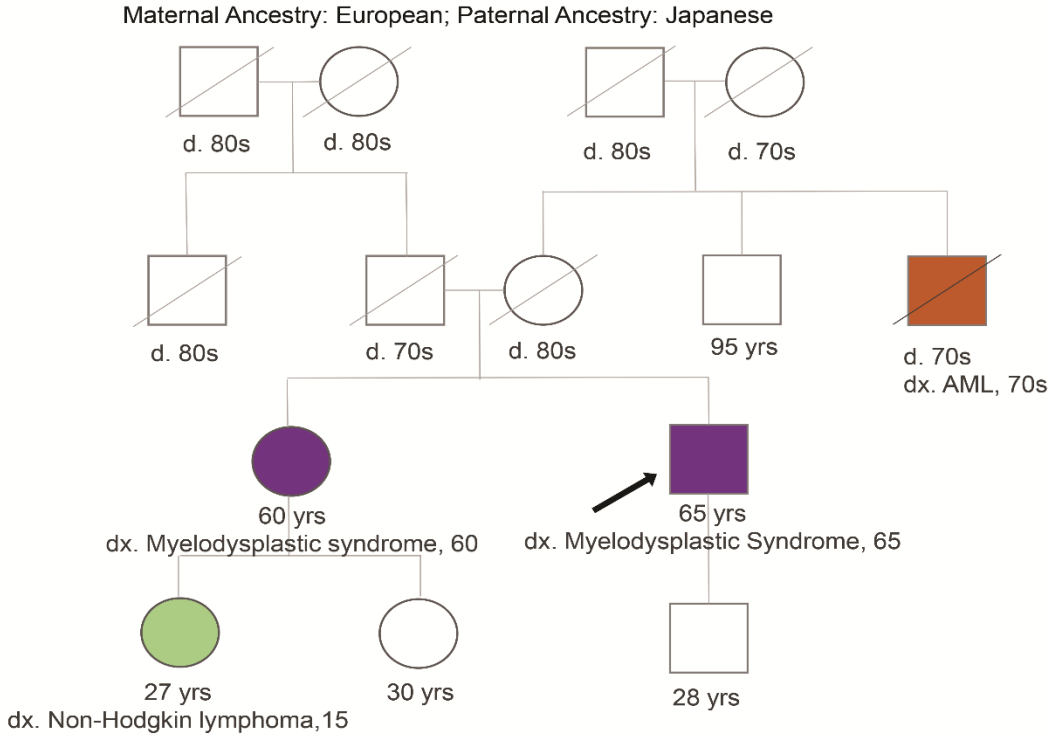
Hereditary Hematologic Malignancies (HHM)

Hereditary Predisposition to Hematopoietic Neoplasms

Hereditary Predisposition Syndromes (HPS)

- Klonaaalse hemopoeesi ja HHM vastastikused seosed/põhjuslikud seosed ei ole selged
- HHM ja *de novo* ÄML võivad tekkida sarnases vanuses (vanemas eas)
- HHM mõjutab vereloome tüvirakkude siirdamise otsuseid ja protseduuri

Hereditary Hematologic Malignancy Syndromes in Adults



Luke Zurbruggen, MD, Kelcy Smith, MMSc, CGC, Jane E. Churpek, MD, MS, Hereditary Hematologic Malignancy Syndromes in Adults: From AYA to AARP, , 2020,

Geneetiline nõustamine on soovitatav

Ägeda leukeemia või MDS-ga patsiendil on 1. või 2. põlve sugulasel vereloome kasvaja, kalduvus veritsustele, makrotsütoos, lümfödeem, immuunpuudulikkus või atüüpilised infektsioonid, kaasasündinud anomaaliad jäsemetel, idiopaatiline kopsufibroos või ebaselge etioloogiaga maksahaigus

Patsiendil on MDS diagnoositud ≤ 40 a

Tüvirakudoonorid, kellel on veritsuskalduvus, trombotsütopeenia või kes on „halvad mobiliseerijad“

Patsiendid, kelle on leitud *germline variants on somatic mutation panels*

Kokkuvõte

Klonaalne hematopoees on osa inimese füsioloogiast

Klonaalne hematopoees on dünaamiline protsess, mille mõju inimese tervisele on laiahaardeline

Geneetika mõjutab otseselt onkohematoloogiliste haiguste prognoosi ja ravivalikuid

Geneetiliste/molekulaargeneetiliste uuringuvõimaluste paranemine on avanud/avab uued perspektiivid onkohematoloogiliste haiguste käsitlemises

Tänan!

