

Maligní lymfocyty - jak je rozpoznat, charakterizovat a sledovat pomocí metod molekulární biologie

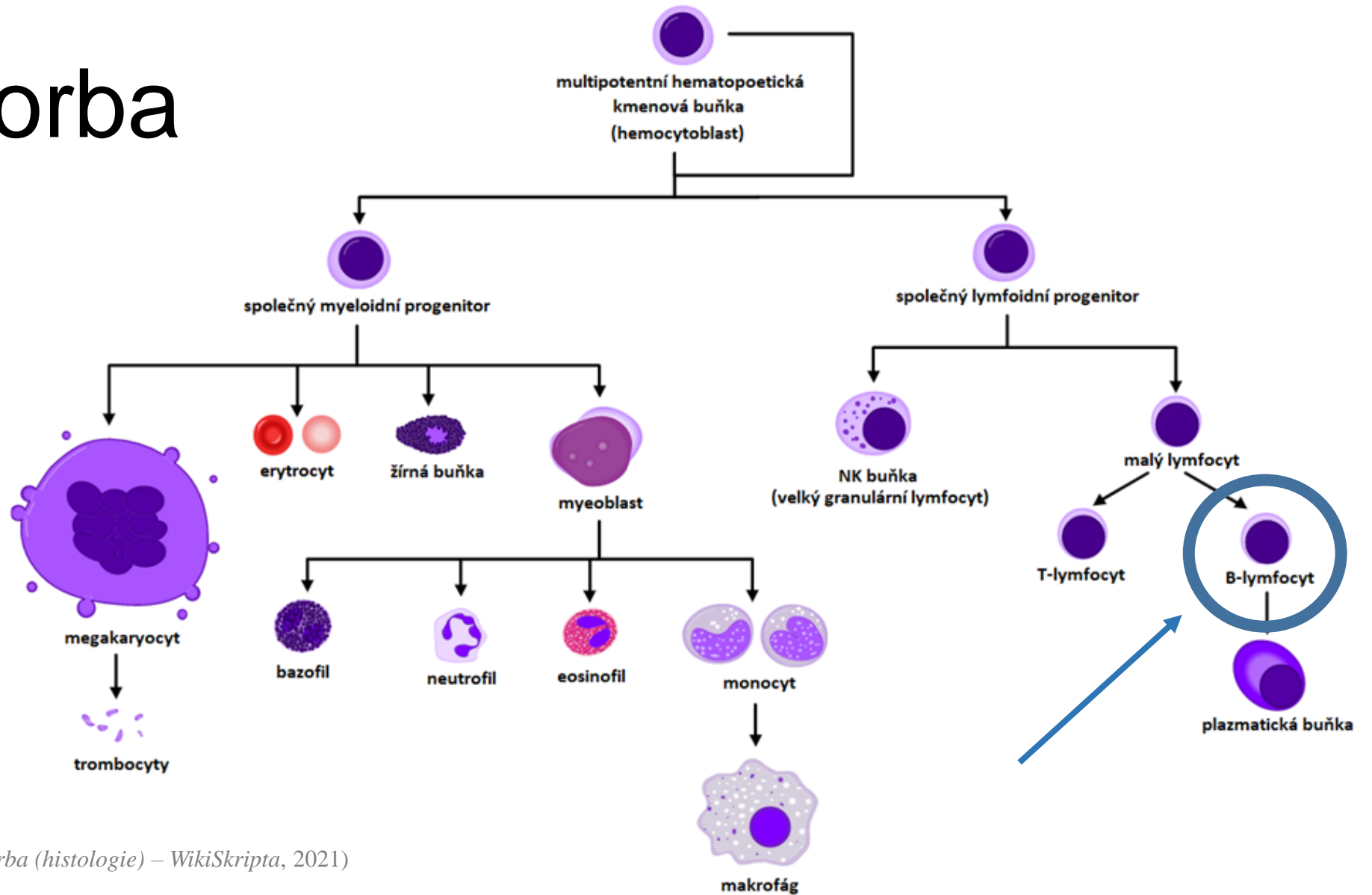
Jana Kotašková

Sekce nádorové genomiky a lymfoproliferativních onemocnění

Centrum molekulární biologie a genetiky
Interní hematologická a onkologická klinika
Fakultní nemocnice Brno



Krvetvorba



(převzato a upraveno; *Krvetvorba (histologie)* – WikiSkripta, 2021)

5th WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues (2022)

Mature B-cell neoplasms

Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations

Monoclonal B-cell lymphocytosis

Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma

Splenic B-cell lymphomas and leukaemias

Hairy cell leukaemia

Splenic marginal zone lymphoma

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma

Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli

Lymphoplasmacytic lymphoma

Lymphoplasmacytic lymphoma

Marginal zone lymphoma

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue

Primary cutaneous marginal zone lymphoma

Nodal marginal zone lymphoma

Paediatric marginal zone lymphoma

Follicular lymphoma

In situ follicular B-cell neoplasm

Follicular lymphoma

Paediatric-type follicular lymphoma

Duodenal-type follicular lymphoma

Cutaneous follicle centre lymphoma

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

Mantle cell lymphoma

In situ mantle cell neoplasm

Mantle cell lymphoma

Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma

Transformations of indolent B-cell lymphomas

Transformations of indolent B-cell lymphomas

Large B-cell lymphomas

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* rearrangements

ALK-positive large B-cell lymphoma

Large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement

High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations

Lymphomatoid granulomatosis

EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation

Fibrin-associated large B-cell lymphoma

Fluid overload-associated large B-cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma

Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Intravascular large B-cell lymphoma

Primary mediastinal large B-cell lymphoma

Mediastinal grey zone lymphoma

High-grade B-cell lymphoma, NOS

Burkitt lymphoma

Burkitt lymphoma

KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Primary effusion lymphoma

KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma

KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder

Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation

Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation

Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation

EBV-positive mucocutaneous ulcer

Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation

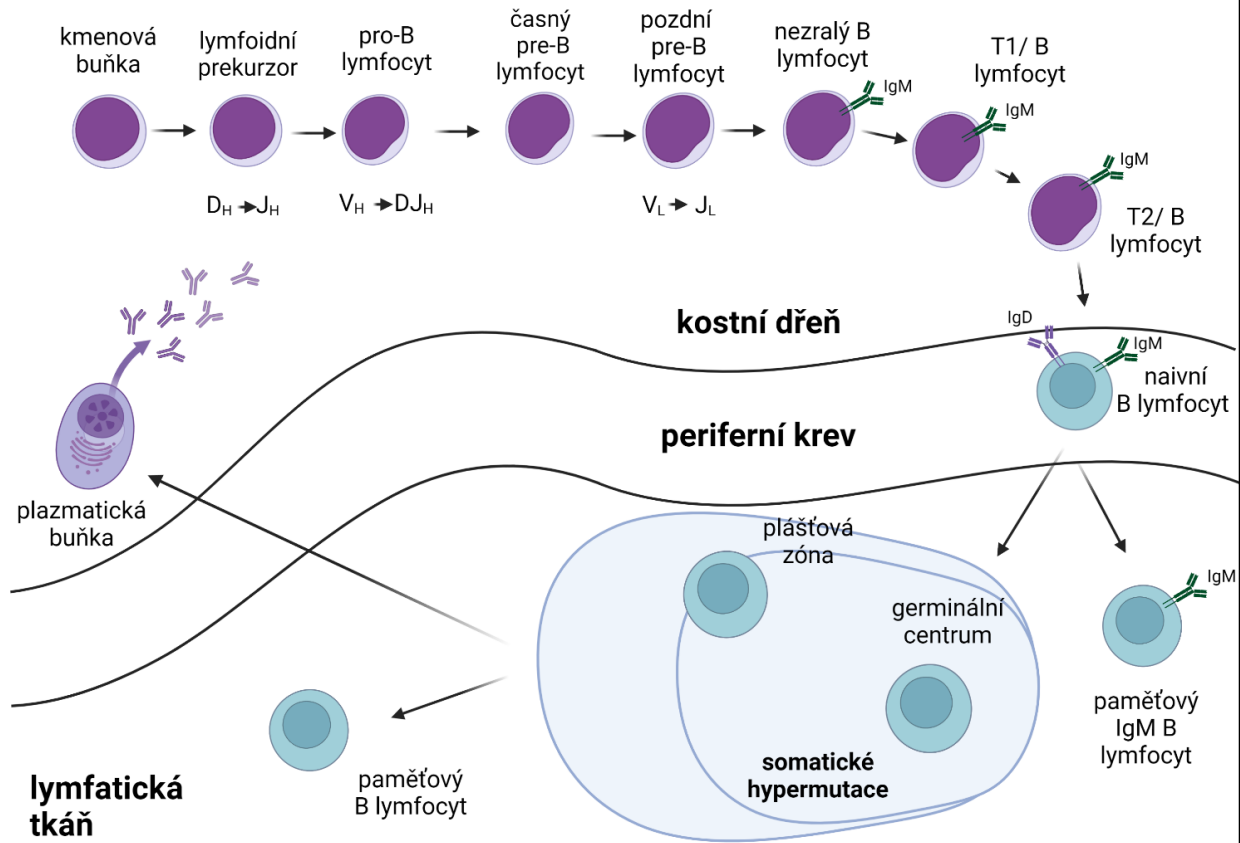
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas

Hodgkin lymphoma

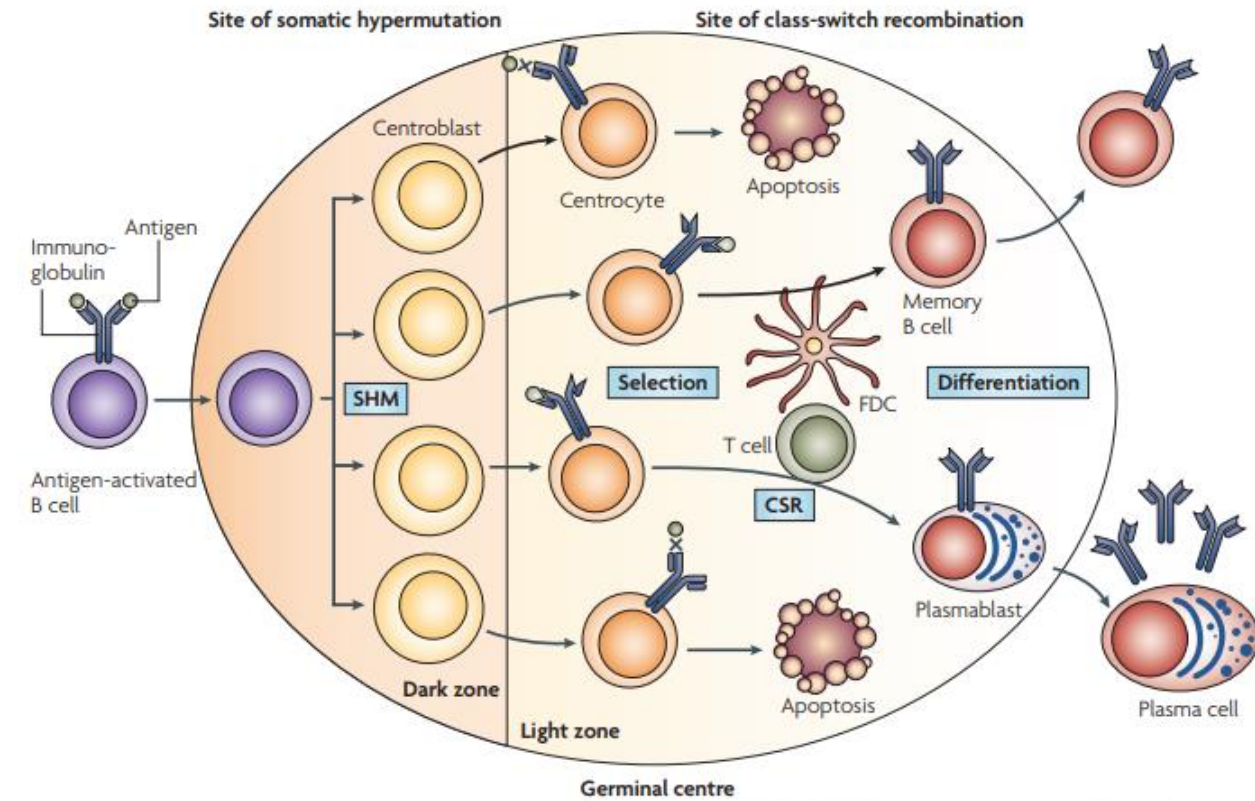
Classic Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

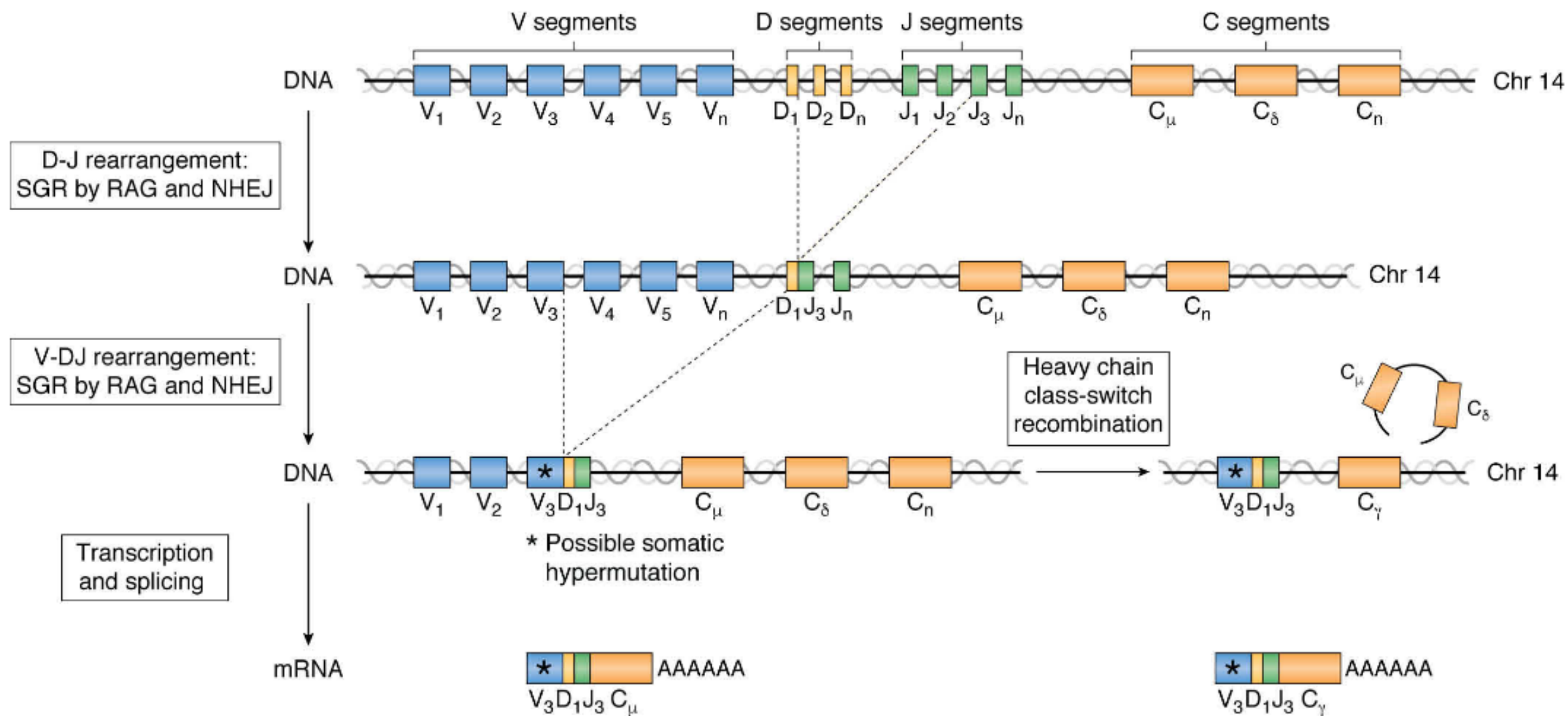
Vývoj B lymfocytu



B lymfocyt v „germinálním centru“ lymfatické uzliny

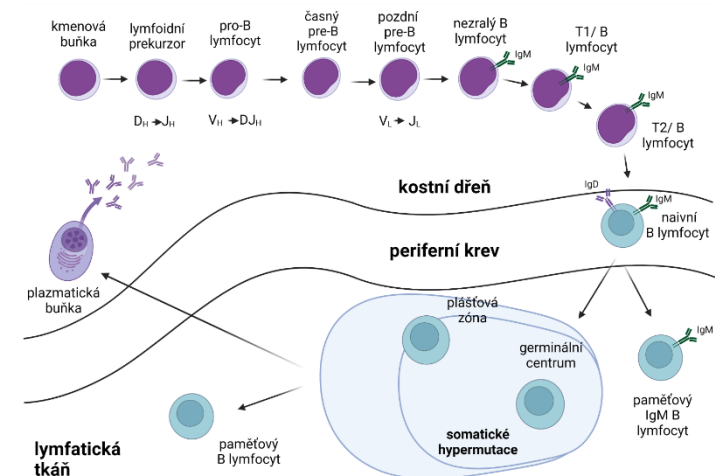
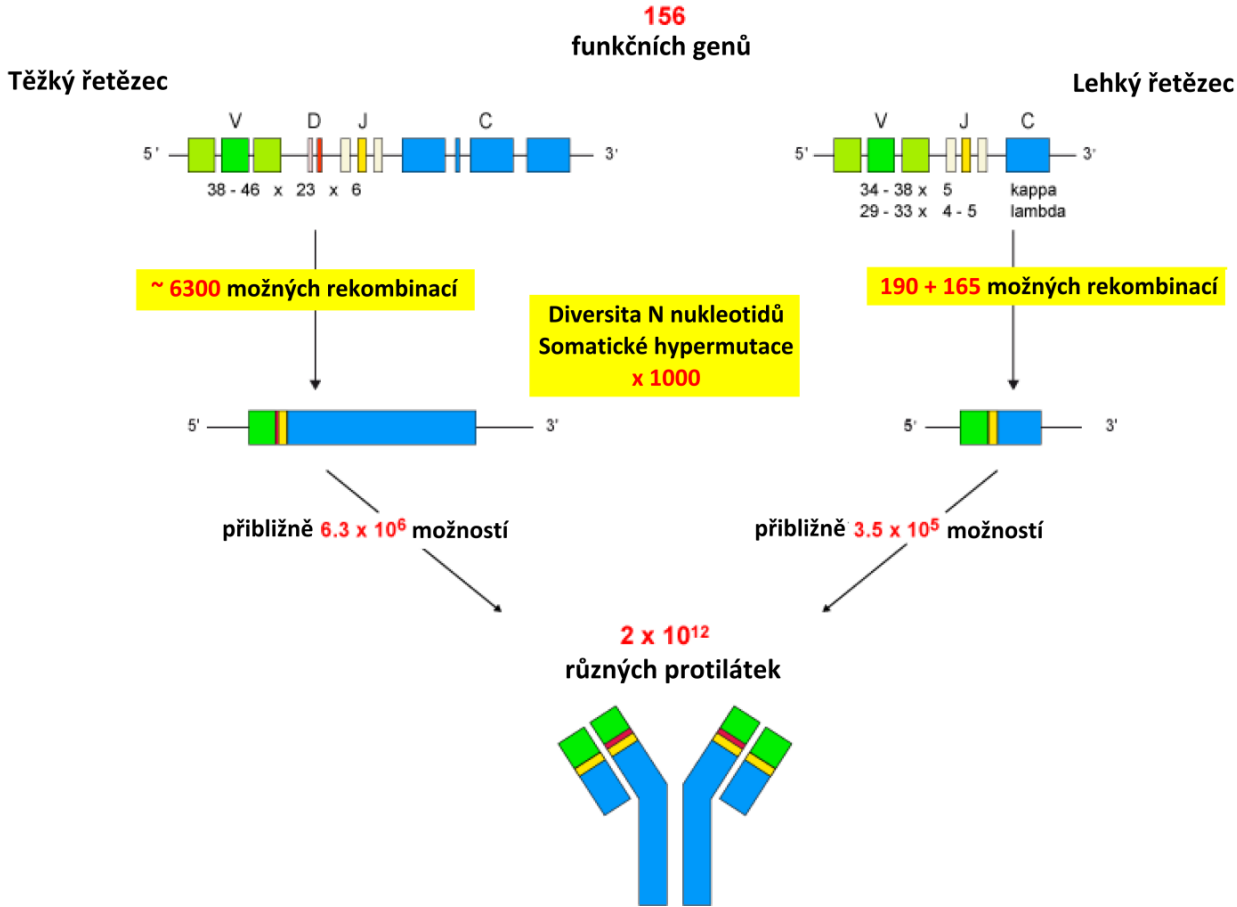


Přestavby genů pro imunoglobulin



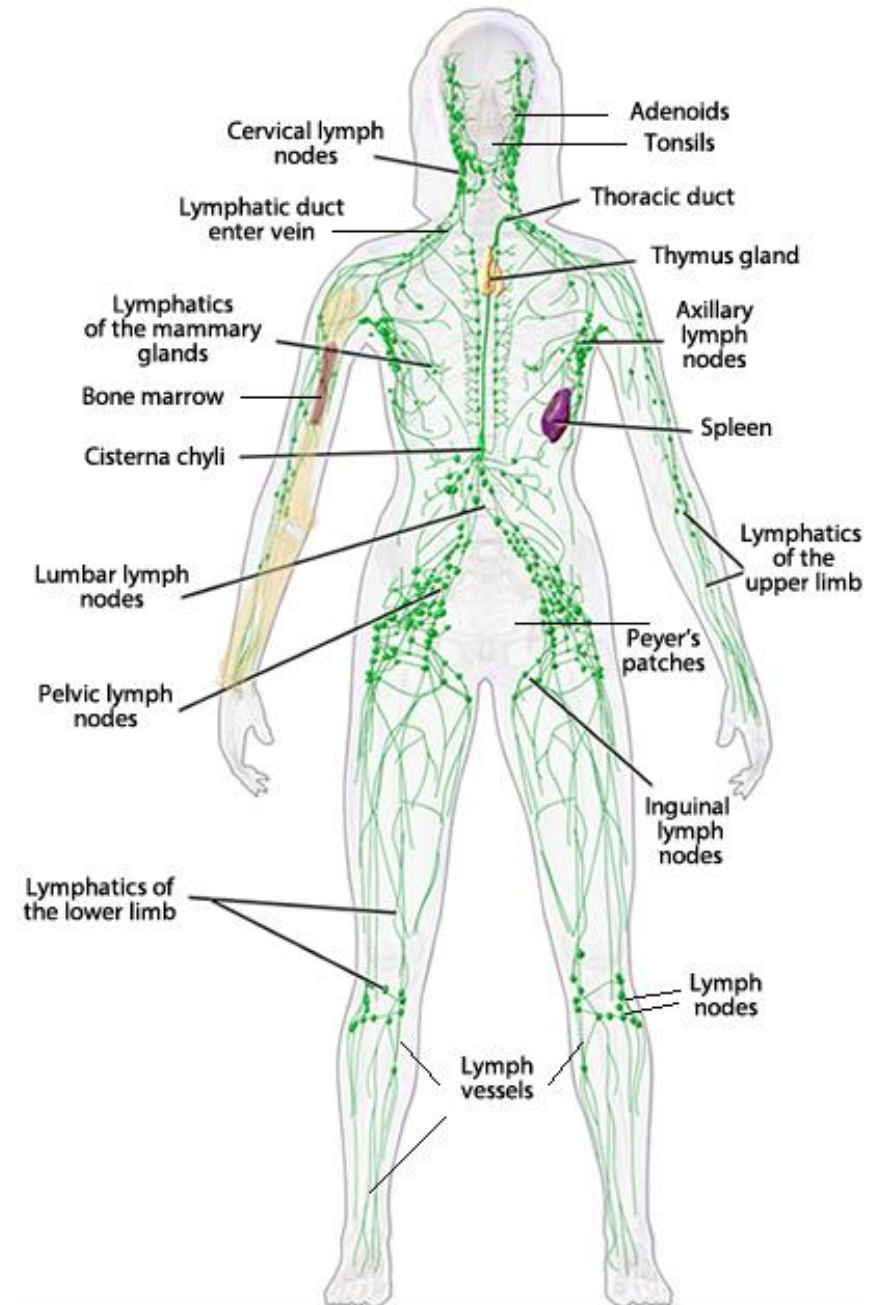
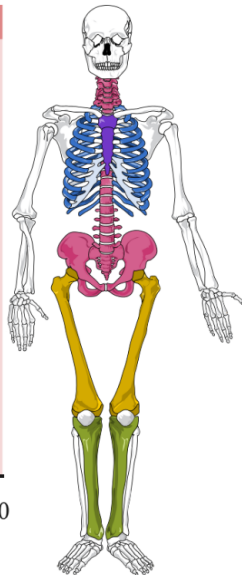
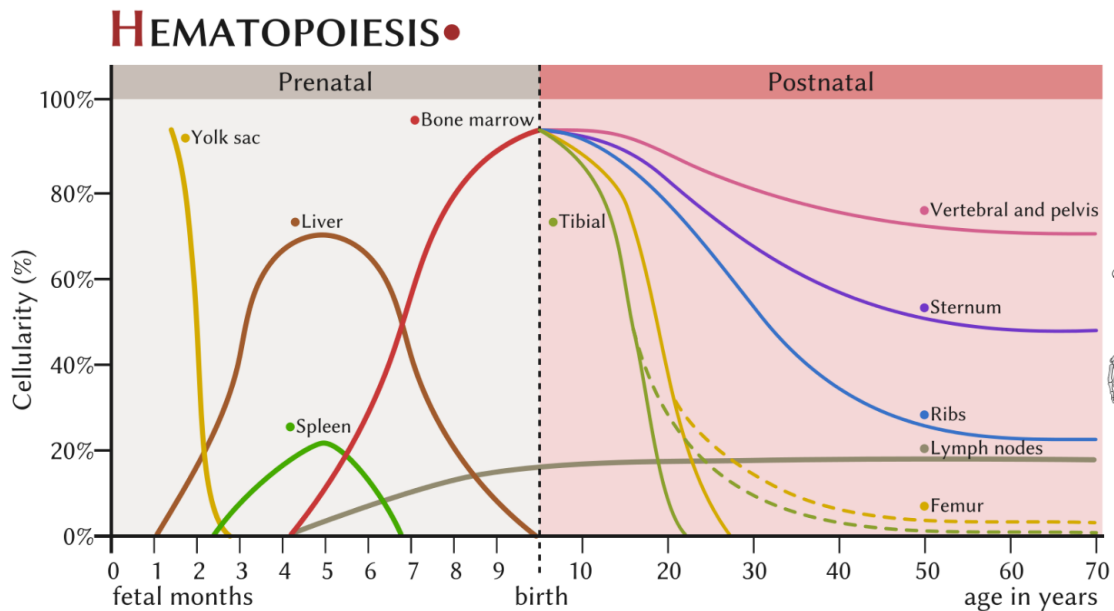
Repertoár IG genů – biologická ochrana – $2 \cdot 10^{12}$ možností

- IGH – těžký řetězec, gen na chr. 14
- IGL – lehký řetězec, geny na chr. 2 a 22
- kapa a lambda lehké řetězce
- přestavby v kostní dřeni
- somatické hypermutace v germinálním centru



Materiál pro diagnostiku hematonekologických onemocnění

- Periferní krev
- Kostní dřeň
- Uzlina
- Likvor
- Výpotky
- Nádorové tkáně

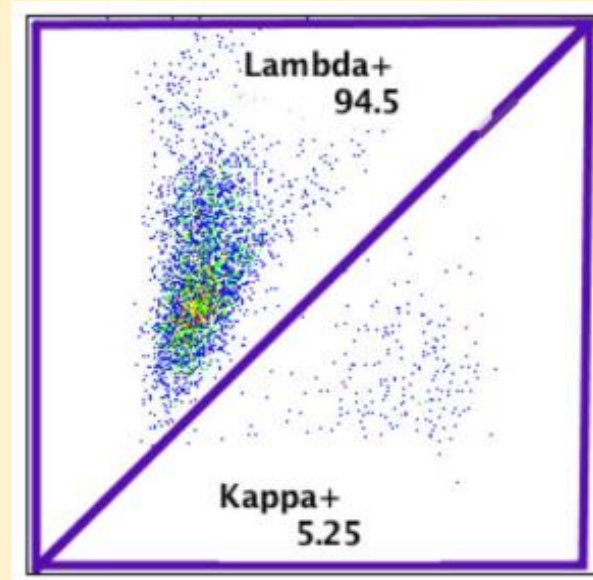


Klonalita IG – základní diagnostické vyšetření

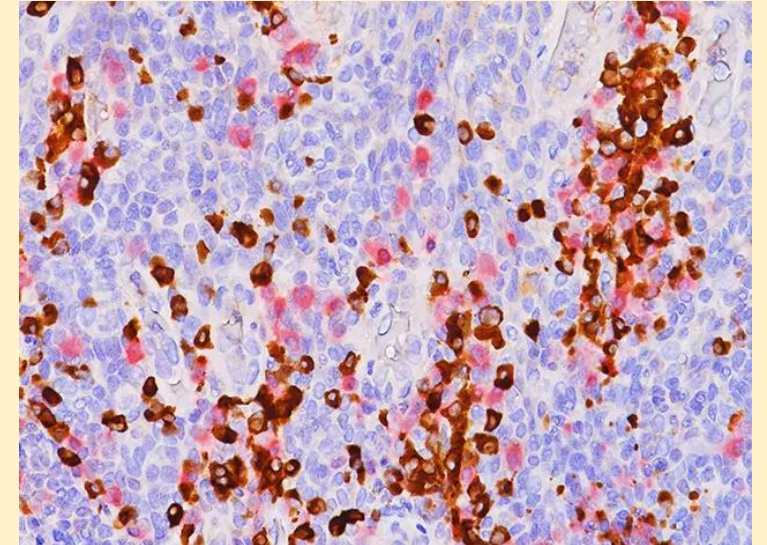
Poměr kappa/lambda

– fyziologicky kolem 2:1

Průtoková cytometrie



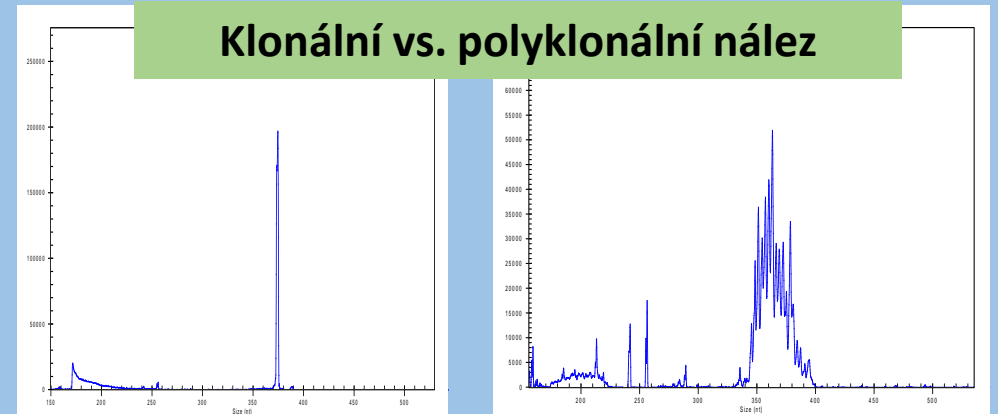
Imunohistochemicky



Identifikace přestavby IG

- zhodnocení klonality lehkých i těžkých řetězců
- sekvenace přestavby
- možnost sledování klonu u pacientů po terapii pomocí citlivých metod (qPCR)
- IGH: Stanovení % somatických hypermutací (SHM) u CLL

Klonální vs. polyklonální nález



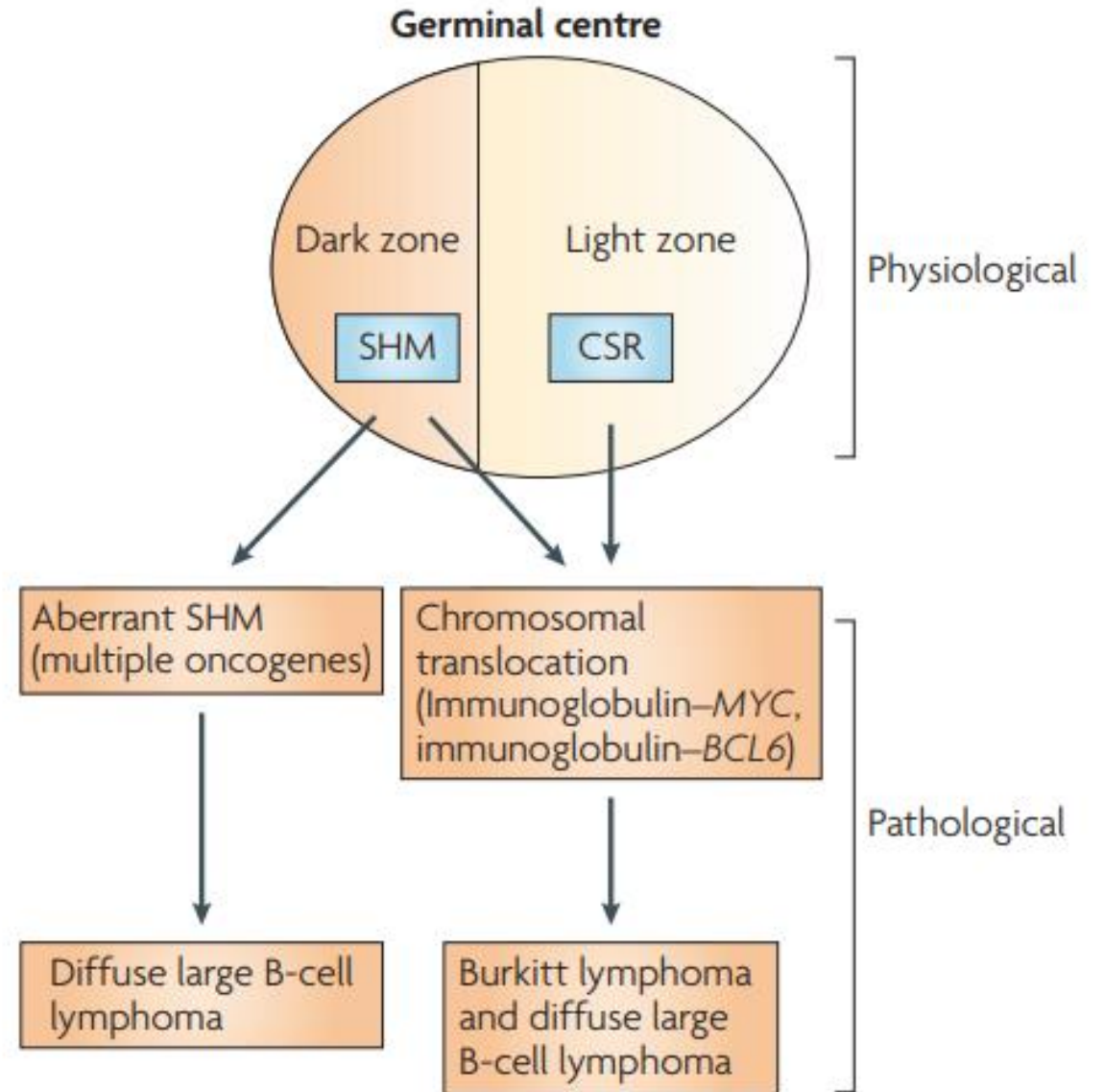
Vznik aberací u lymfocytů

Somatické hypermutace

– Mutace v genech mimo IG

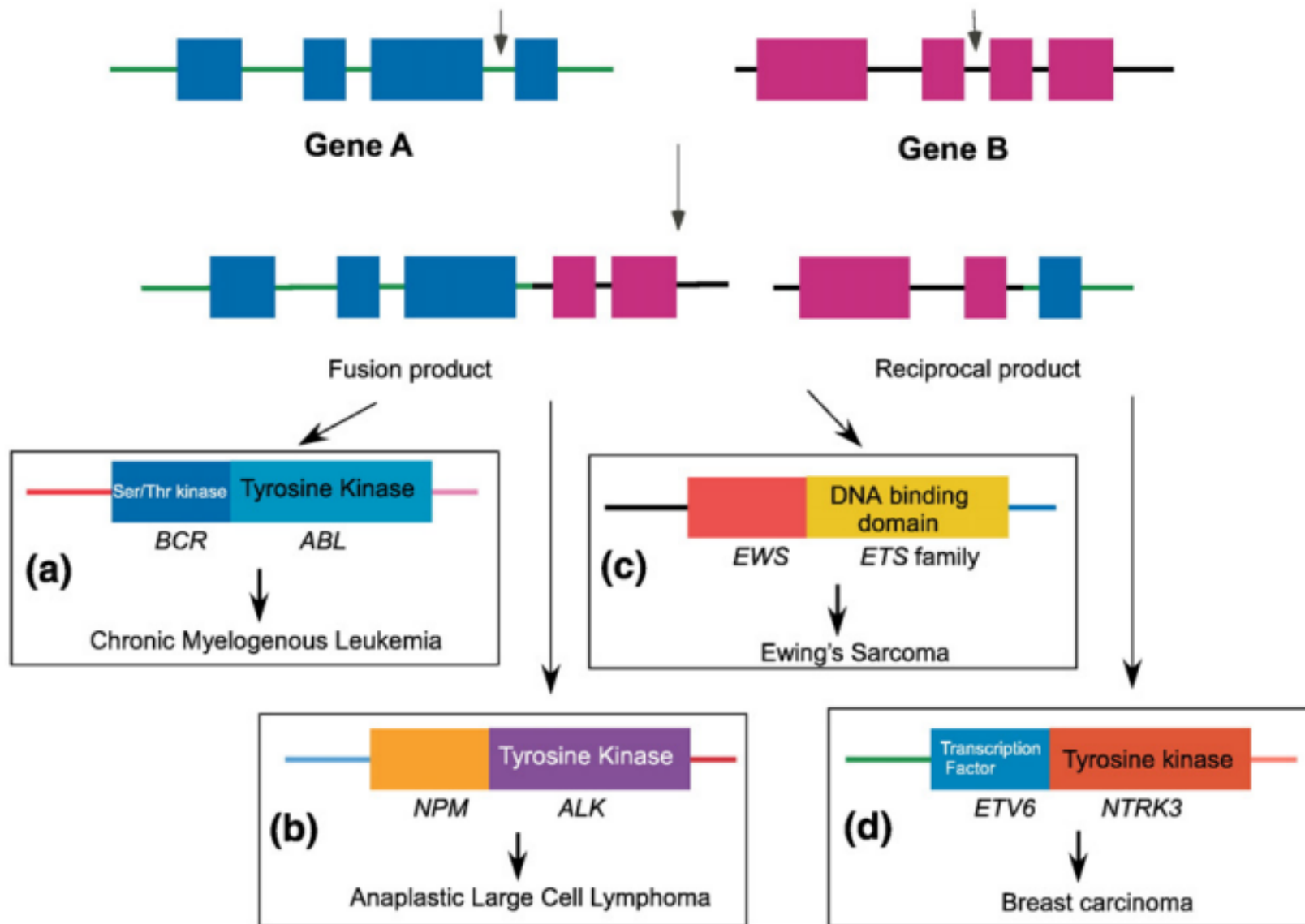
Izotypový přesmyk

– Vznik translokací



Translokace se vznikem fúzního genu

M. Nambiar et al. / *Biochimica et Biophysica Acta* 1786 (2008) 139–152



FISH

- Speciální „break apart“ sondy

Detekce transkriptu

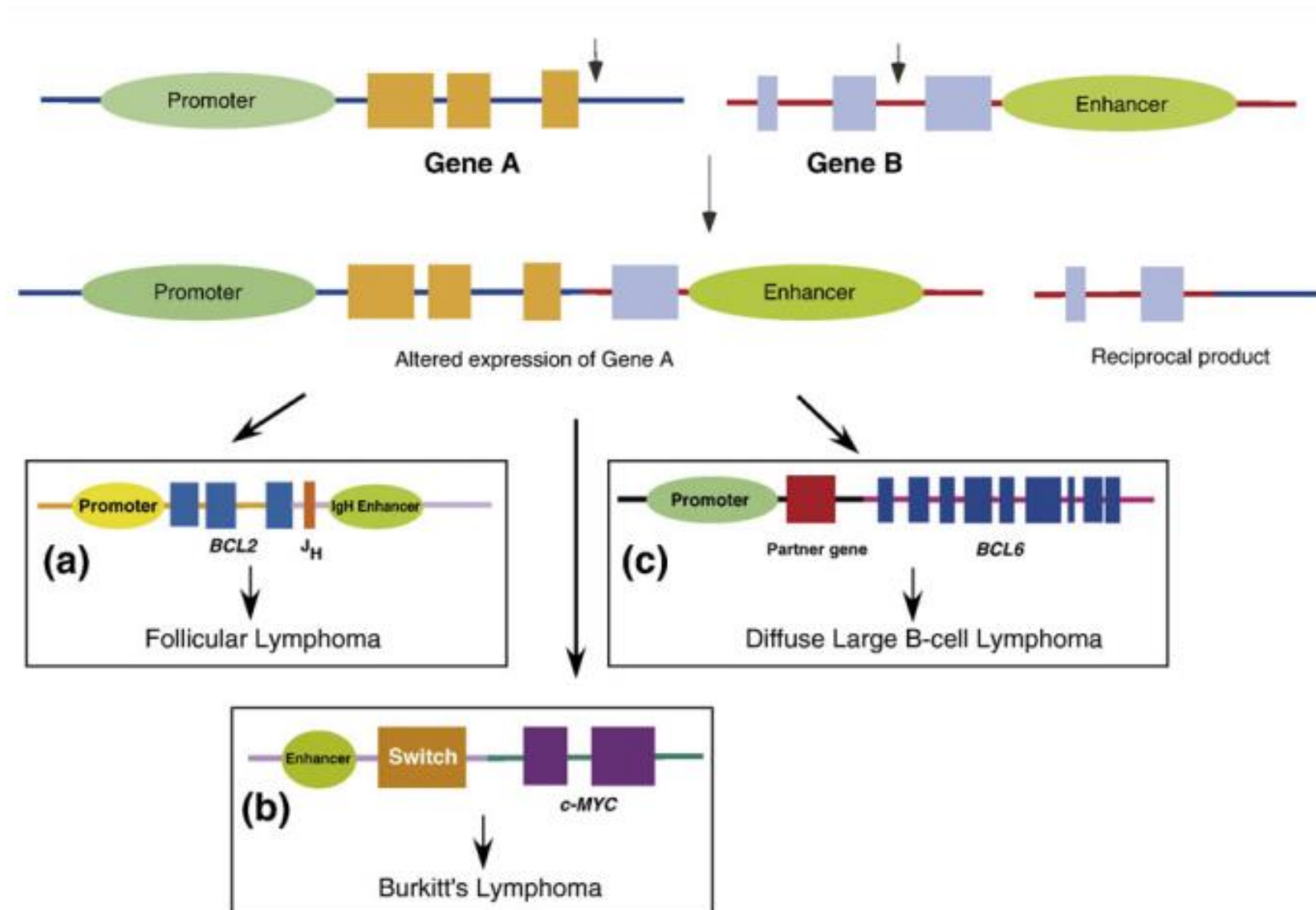
- analýza RNA
- cíl pro sledování MRD

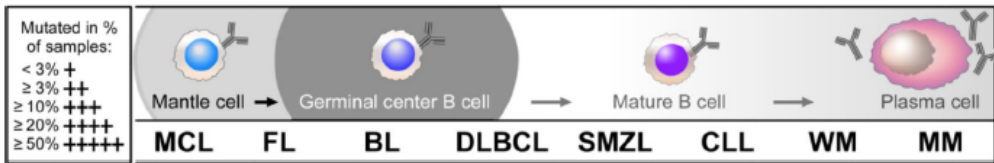
Translokace vedoucí k aberantní genové expresi

FISH

Detekce translokace

- DNA
- Různé varianty PCR
- NGS
- Cíl pro sledování MRD





Rekurentně mutované geny u lymfoproliferací

	MCL	FL	BL	DLBCL	SMZL	CLL	WM	MM
Platform (N)	WGS (4) WES (29) TS (172)	WGS (6) WES (4) TS (100)	WGS (4) WES (63) TS (149) RNAseq (41)	WES (100) RNAseq (80) SNParray (105)	WES (8) TS (109) RNAseq (6)	WGS (4) WES (270) TS (303)	WGS (30) TS (57)	WES (203) WGS (38)
<i>TP53</i>	++++		++++	+++	+++	+++		++
<i>NOTCH1</i>	++		++	++	++	+++		
<i>SF3B1</i>						+++		
<i>ATM</i>	++++					++		++
<i>MYD88</i>			++	+++	++	++	++++	
<i>XPO1</i>					++	++		+
<i>CHD2</i>						++		
<i>POT1</i>						++		
<i>SAMHD1</i>						++		+
<i>FBXW7</i>						++		
<i>BIRC3</i>	++				++	++		
<i>HIST1H1E</i>		+++				++	++++	
<i>LRP1B</i>			++++	++++		++		++
<i>KLHL6</i>		++				+		
<i>DDX3X</i>			++++	+		+		
<i>ITKB</i>					++	+		
<i>EGR2</i>					+	+		
<i>KRAS</i>						+		++++
<i>NRAS</i>						+		++++
<i>MED12</i>						+		
<i>ZMYM3</i>						+		
<i>BCOR</i>						+		
<i>RIPK1</i>						+		
<i>CCND1</i>	++++							++
<i>MLL2</i>	+++			++++	+++			+
<i>WHSC1</i>	+++							
<i>DCP1D</i>	+++							
<i>TRMP6</i>	+++							
<i>MEF2B</i>	++	+++		++				
<i>NOTCH2</i>	++				++++			
<i>SP140</i>	++							++
<i>CREBBP</i>		++++		++++				
<i>KDM2B</i>		++++		++				
<i>EZH2</i>		++++		+++				
<i>TNFRSF14</i>		++++						
<i>CARD11</i>		+++	++	+++	++			+
<i>TNFAIP3</i>		+++		+++	++			
<i>STAT6</i>		+++						
<i>EBF1</i>		+++						
<i>CD79B</i>		++		++				
<i>MYC</i>			++++	++				++
<i>ID3</i>			++++					
<i>MLL3</i>			++++	++++				++
<i>SMARCA4</i>			++++	+++				
<i>CCND3</i>			+++	++				
<i>GNA13</i>			+++	++				
<i>EP300</i>			++	+++	++			
<i>PIM1</i>			++	+++				+
<i>ARID1A</i>				+++	++		+++	+
<i>PRDM1</i>				+++				++
<i>BCL2</i>				+++				
<i>TBL1XR1</i>					+++			
<i>FAM46C</i>								+++
<i>DIS3</i>								+++
References	61	62	63, 64, 65	63, 65, 66	67	8, 11, 13, 15	17	68, 69

MCL – mantle cell lymphoma
 FL – follicular lymphoma
 BL - Burkitt lymphoma
 DLBCL – diffuse large B cell lymphoma
 SMZL – splenic marginal zone lymphoma
 CLL – chronic lymphocytic leukemia
 WM – Waldenström macroglobulinemia
 MM – multiple myeloma

Nádorová genomika

**Celý genom – WGS
(whole genome sequencing)**



3 200 000 000 bp

30 x pokrytí

**Exom – WES
(whole exome sequencing)**



20 000 genů

100 x pokrytí

Jednotlivé geny nebo oblasti



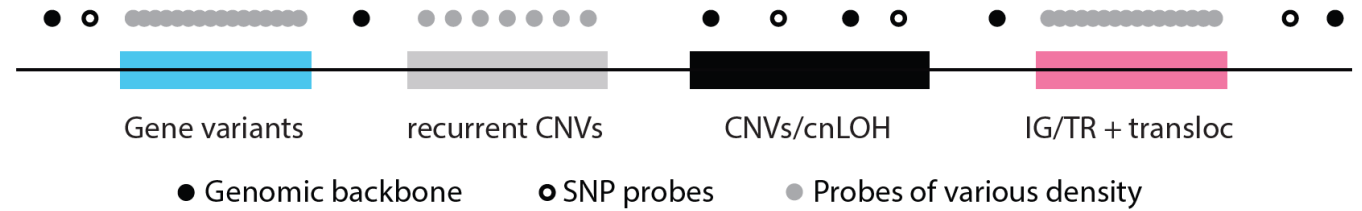
< 100 genů

≥ 1000 x pokrytí



LYNX

- NGS panel cílený na lymfoproliferace
- „capture“ přístup
- Genomická „backbone“
- Detekce SNV, CNA, translokací a IG/TR v jednom kroku



List of genes

<i>ARID1A</i> ^{1,3}	<i>ASXL</i> ^{1,5}	<i>ATM</i> ^{1,2}	<i>BCL2</i> ¹⁻⁴	<i>BCL6</i> ¹⁻⁴
<i>BIRC3</i> ^{1,2}	<i>BRAF</i> ^{1,3-5}	<i>BTG1</i> ⁶	<i>CARD11</i> ¹⁻⁴	<i>CCND1</i> ²
<i>CD79A</i> ^{1,4}	<i>CD79B</i> ^{1,2,4}	<i>CDKN2A</i> ¹⁻⁵	<i>CDKN2B</i> ³⁻⁵	<i>CHD2</i> ¹
<i>CREBBP</i> ^{1,3-5}	<i>CRLF2</i> ⁵	<i>CXCR4</i> ^{4,7}	<i>EBF1</i> ⁶	<i>EGR2</i> ¹
<i>EP300</i> ^{1,3,4}	<i>ETV6</i> ⁵	<i>EZH2</i> ³⁻⁵	<i>FBXW7</i> ¹	<i>FLT3</i> ⁵
<i>FOXO1</i> ³	<i>ID3</i> ^{4,6}	<i>IKZF1</i> ⁵	<i>IKZF3</i> ^{1,6}	<i>IL7R</i> ⁵
<i>JAK1</i> ^{1,5}	<i>JAK2</i> ^{1,5}	<i>JAK3</i> ⁵	<i>KMT2A</i> ^{1,5}	<i>KMT2D</i> ¹⁻⁴
<i>KRAS</i> ^{1,5}	<i>MEF2B</i> ²⁻⁴	<i>MGA</i> ¹	<i>MYC</i> ^{3,5}	<i>MYD88</i> ^{1-4,7}
<i>NF1</i> ^{1,5}	<i>NFKBIE</i> ¹	<i>NOTCH1</i> ¹⁻⁴	<i>NOTCH2</i> ^{2,4}	<i>NRAS</i> ^{1,5}
<i>NSD2</i> ²	<i>P2RY8</i> ⁶	<i>PAG1</i> ⁵	<i>PAX5</i> ^{1,5}	<i>PIM1</i> ^{1,4}
<i>PTEN</i> ³⁻⁵	<i>PTPN11</i> ^{1,5}	<i>POT1</i> ¹	<i>RB1</i> ^{1,5}	<i>RPS15</i> ¹
<i>RUNX1</i> ⁵	<i>SAMHD1</i> ¹	<i>SETD2</i> ^{1,5}	<i>SF3B1</i> ^{1,2}	<i>SH2B3</i> ⁶
<i>STAT6</i> ^{3,4}	<i>TCF3</i> ^{4,6}	<i>TNFRSF14</i> ^{3,4}	<i>TP53</i> ¹⁻⁵	<i>UBR5</i> ²
<i>XPO1</i> ¹	<i>ZMYM3</i> ¹			



Rearrangements¹⁻⁷

IGH locus	79 genes
IGK locus	45 genes
IGL locus	42 genes
TRA locus	96 genes
TRB locus	64 genes
TRG locus	13 genes
TRD locus	11 genes



Translocations^{2-4,6}

CCND1/IGH	t(11;14)
BCL2/IGH	t(14;18)
BCL6/IGH	t(3;14)
MYC/IGH	t(8;14)



Reccurent deletions^{1,2}

> 300 kb/1 Mb

Del17p	
Del11q	
Del13q	



Genome wide CNVs¹⁻⁷

> 6 MB across whole genome



cnLOH¹⁻⁷

according to SNP probe density

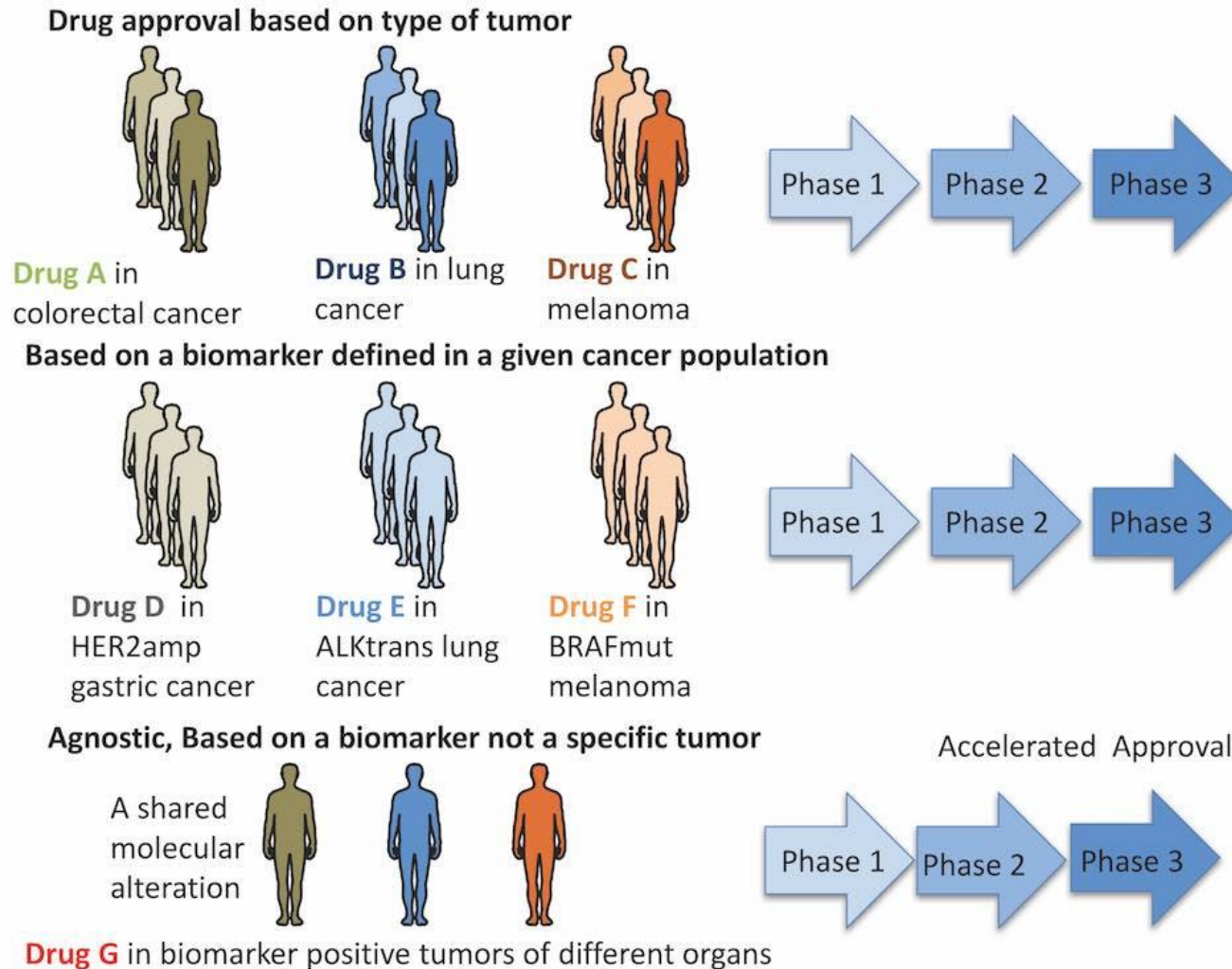
| exon-proximal probes

| 3'UTR region included

| introns included

¹CLL ²MCL ³FL ⁴DLBCL ⁵ALL ⁶BL ⁷WM

Agnostický přístup v léčbě nádorů

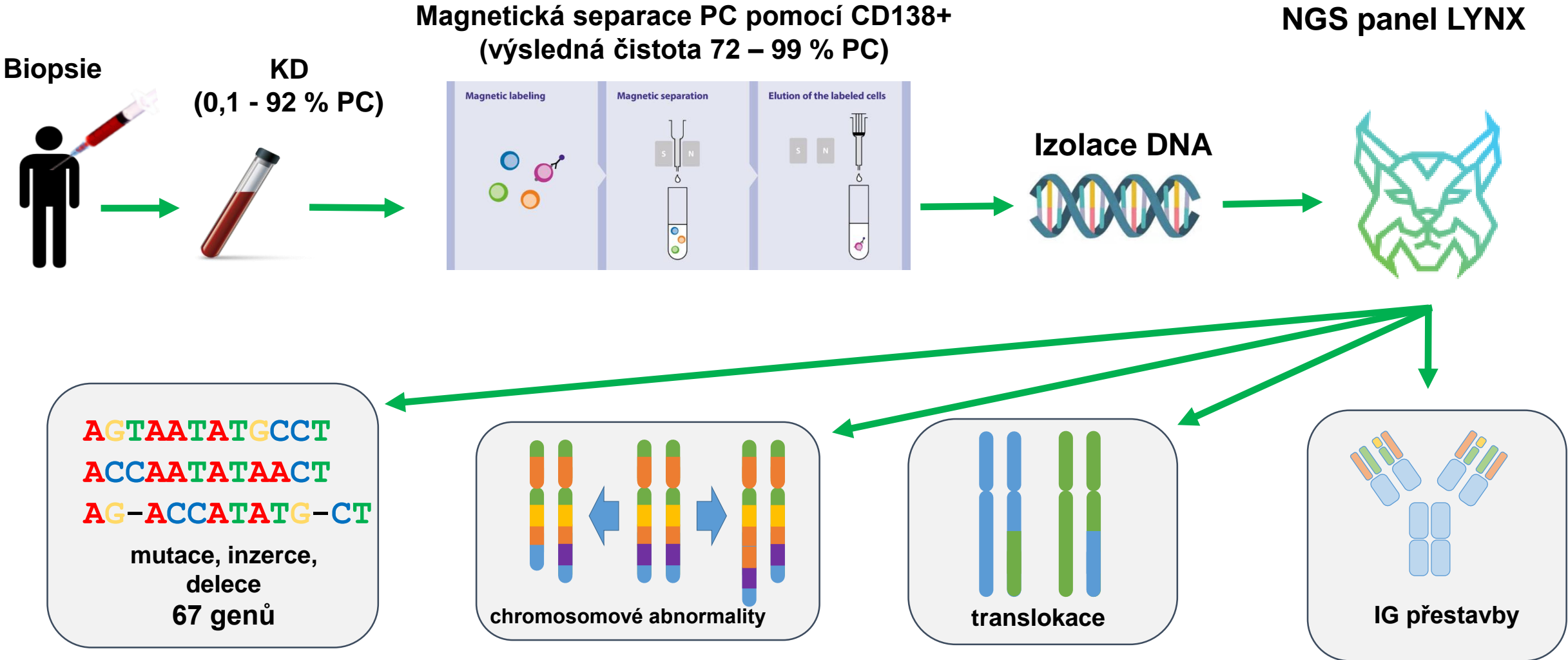


Nový koncept v přístupu k terapii nádorů

- **Multimics přístupy jsou klíčové**
- **NGS je základní metoda**

Cinta Hierro, Ignacio Matos, Juan Martin-Liberal, Maria Ochoa de Olza and Elena Garralda Clin Cancer Res June 1 2019 (25) (11) 3210-3219; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3694

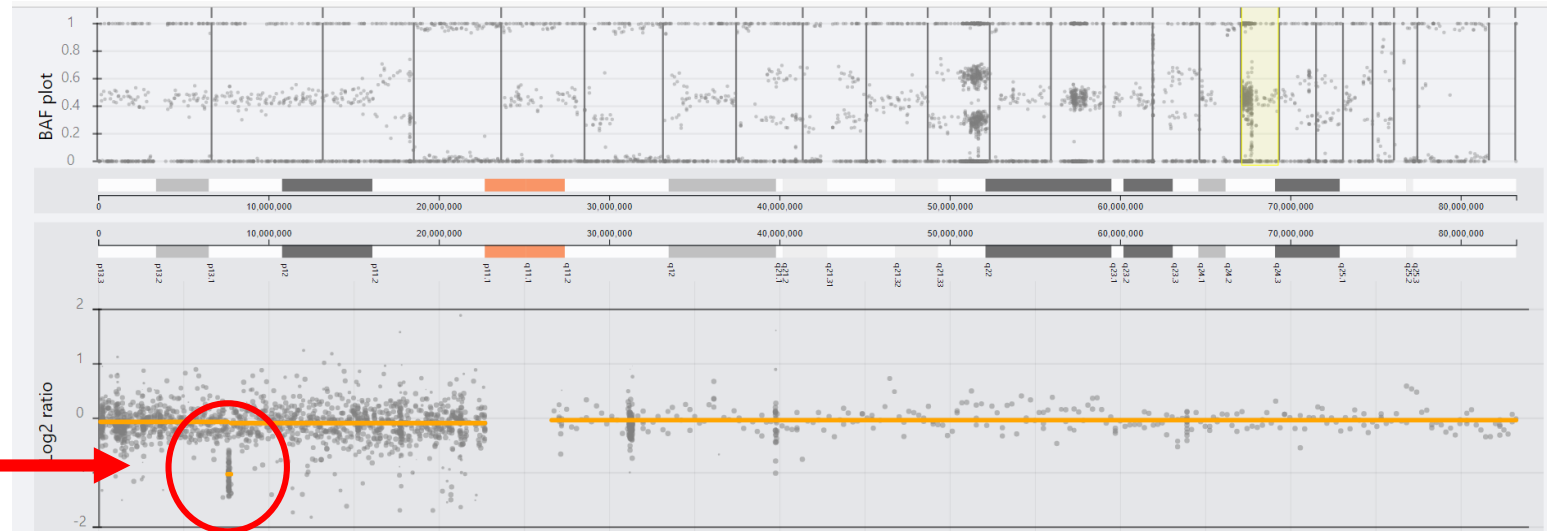
Workflow NGS analýzy u mnohočetného myelomu



Bialecká inaktivace *TP53*

***TP53* c.833C>G p.Pro278Arg VAF 94 %**

Detail delece genu *TP53*
na chr. 17



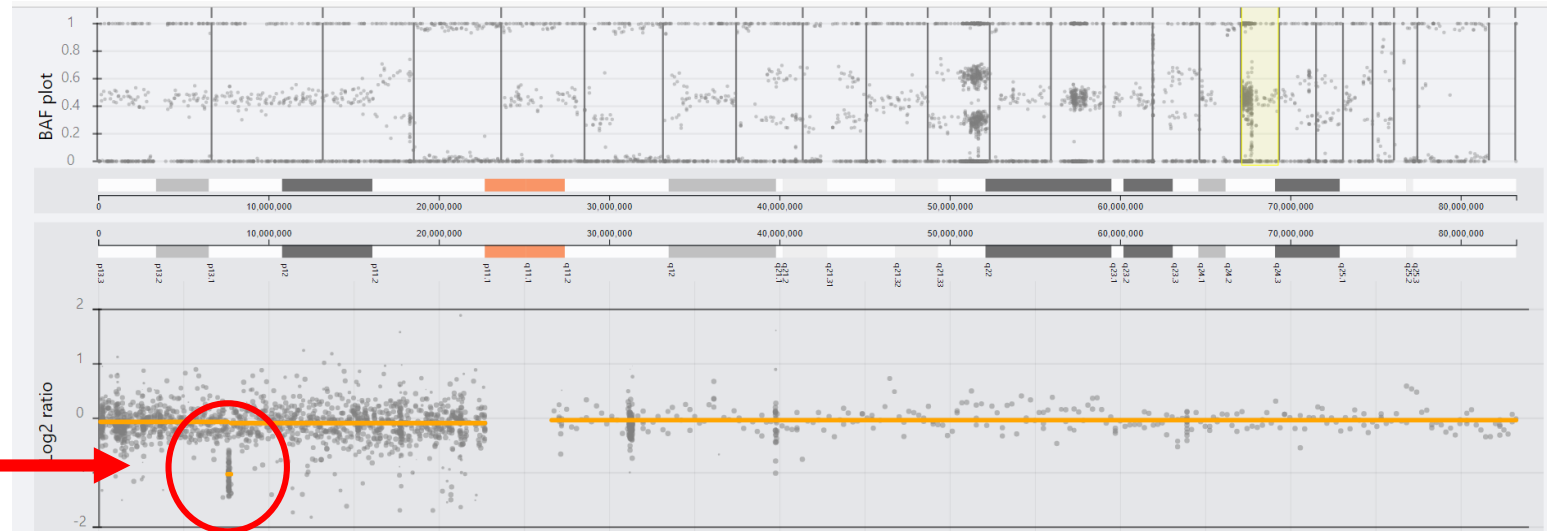
Problém na druhé alele

- pomocí sekvenování lze pouze odhadnout (VAF > 50 %)

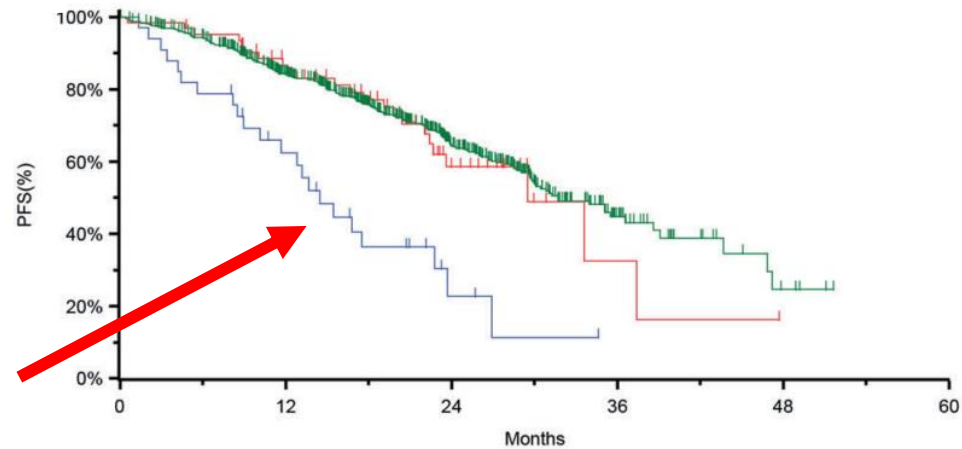
- delece druhé alely – FISH ověří
- monosomie – FISH ověří
- cnLOH (ztráta heterozygotnosti) – SNP analýza

Bialelická inaktivace *TP53*

***TP53* c.833C>G p.Pro278Arg VAF 94 %**

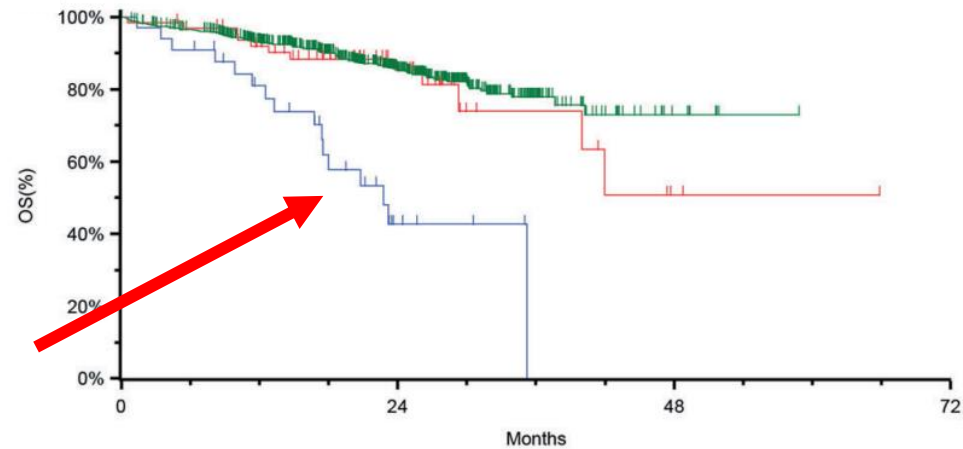


Detail delece genu *TP53*
na chr. 17



	Events / N	18-Month Estimate
TP53 Both Alleles Inactive	22 / 33	36% (19, 54)
TP53 One Allele Inactive	23 / 64	77% (66, 88)
TP53 Wild Type	250 / 765	76% (72, 79)

Log-rank p-value < .0001



	Deaths / N	18-Month Estimate
TP53 Both Alleles Inactive	16 / 33	58% (39, 76)
TP53 One Allele Inactive	12 / 64	88% (80, 96)
TP53 Wild Type	105 / 765	90% (88, 92)

Log-rank p-value < .0001

Pacientka s mnohočetným melomem

- žena, ročník 68, dg v 2021, 53 let
- 40 % klonálních plasmocytů v kostní dřeni
- vyšetření ze separovaných plasmocytů (92 %)

FISH ze separovaných CD138+ buněk – čistota 92 %

IGH/ TP53/CEP17:

nalezeno 97 % jader s delecí gen TP53

1p32/1q21:

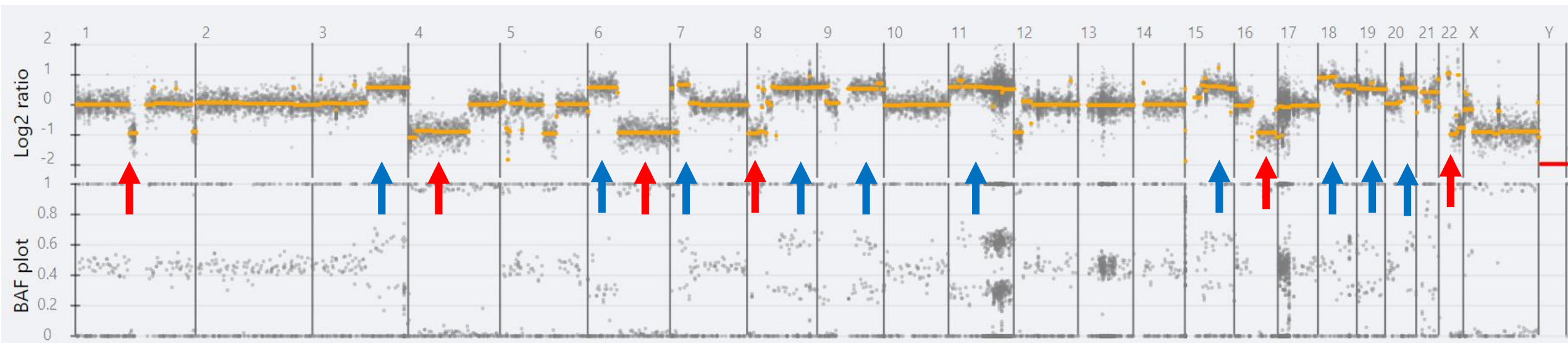
nalezena 4 % jader se třemi signály pro oblast 1q21

IGH/ 13q14: normální nález

Analýza CNA (copy number alterations): chromosomy 1 – 22, X,Y

↑ zisk

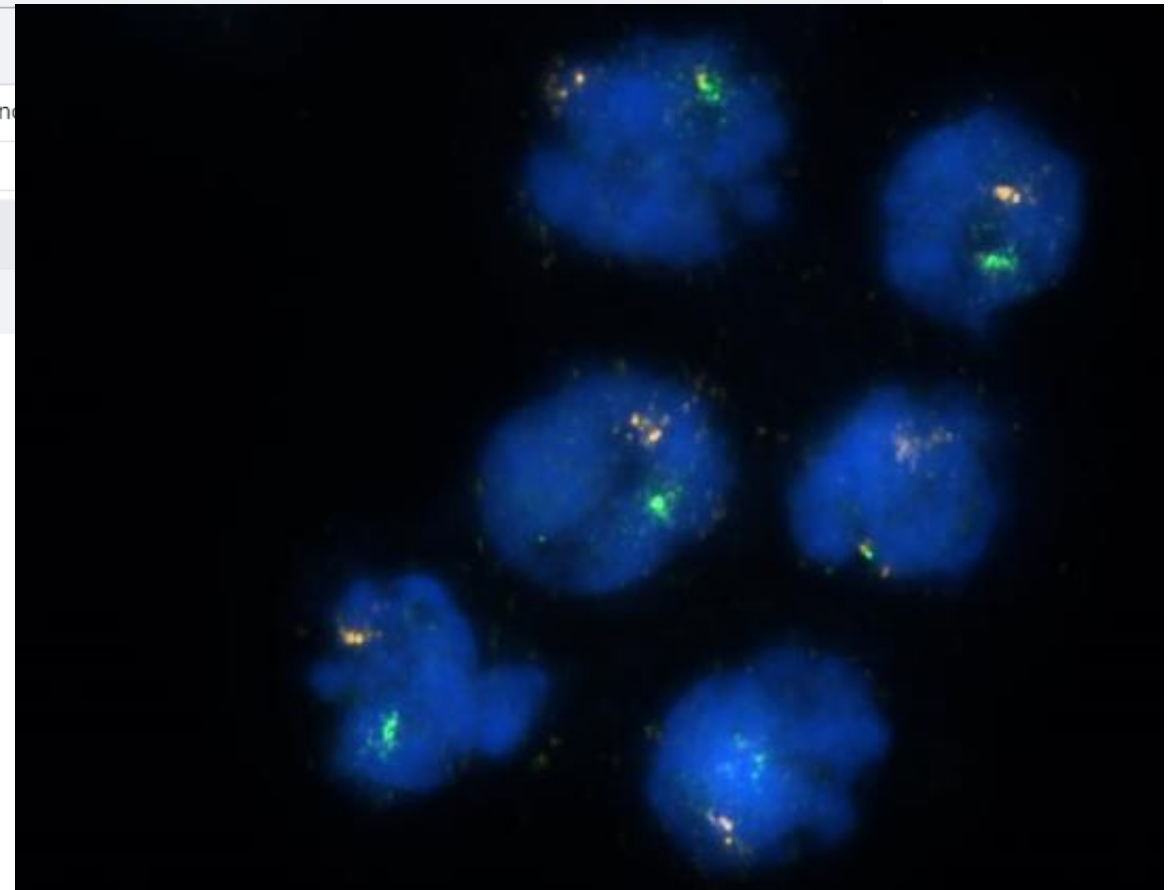
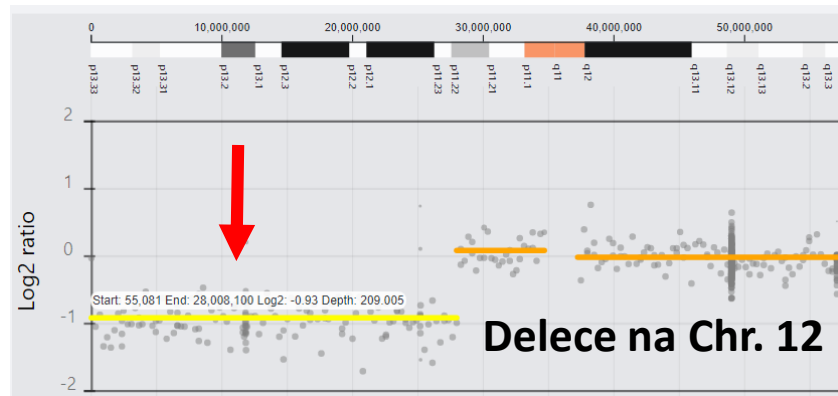
↑ ztráta



Detekce translokací pomocí NGS

IGV	comments	gene	gene partner	coord	coord partner	frequen
➔		CCND2	IGHJ::IGHJ1P-IGHA2	12:4,155,415	14:105,745,171	78.9474
➔		CCND2	IGHJ::IGHJ1P-IGHA2	12:4,155,339	14:105,645,989	23.6527

t(12;14)



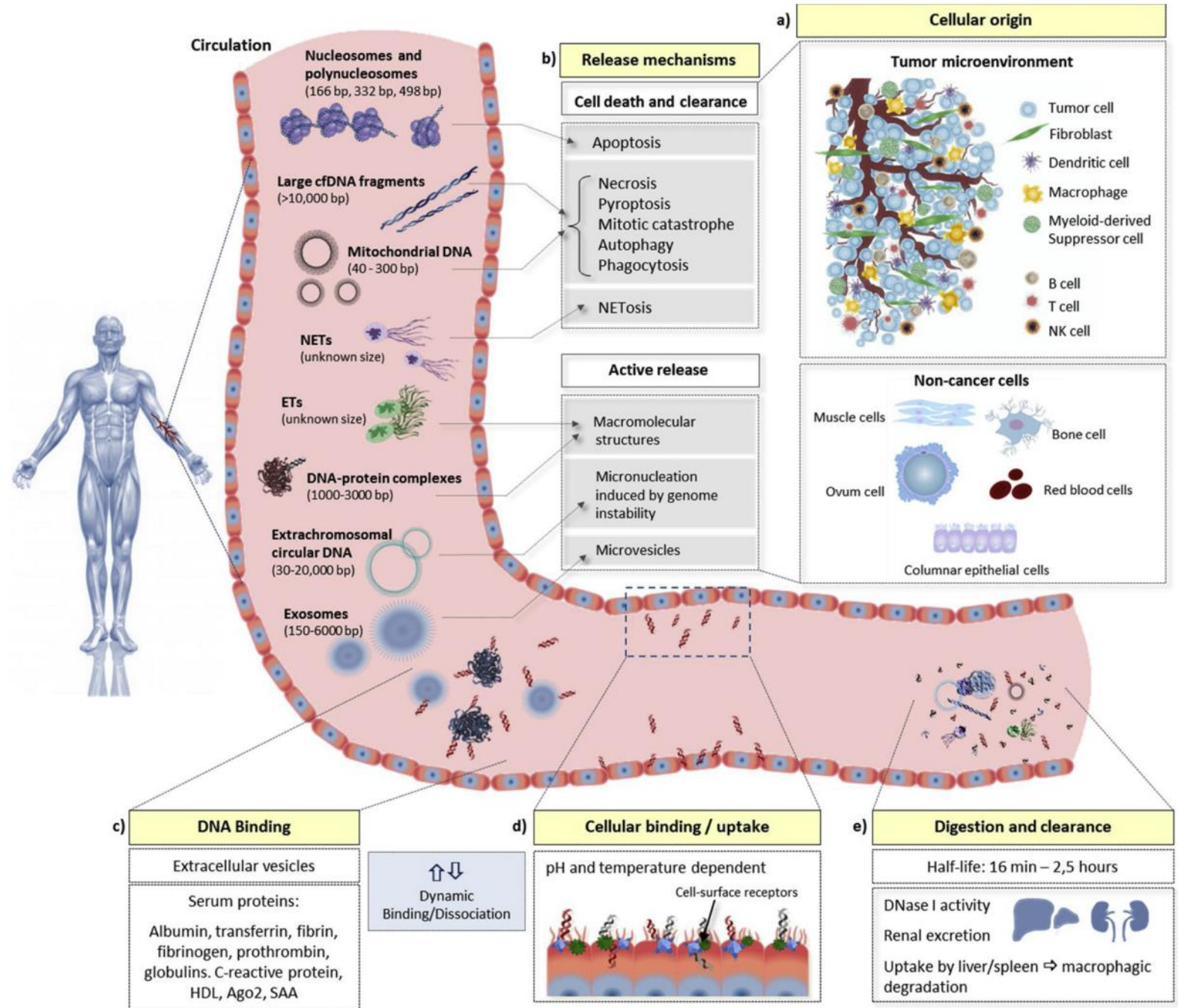
Disrupce jedné alely CCND2 (posun místa zlomu) a delece druhé alely CCND2 (?)

Volná DNA

mimobuněčná nukleová kyselina

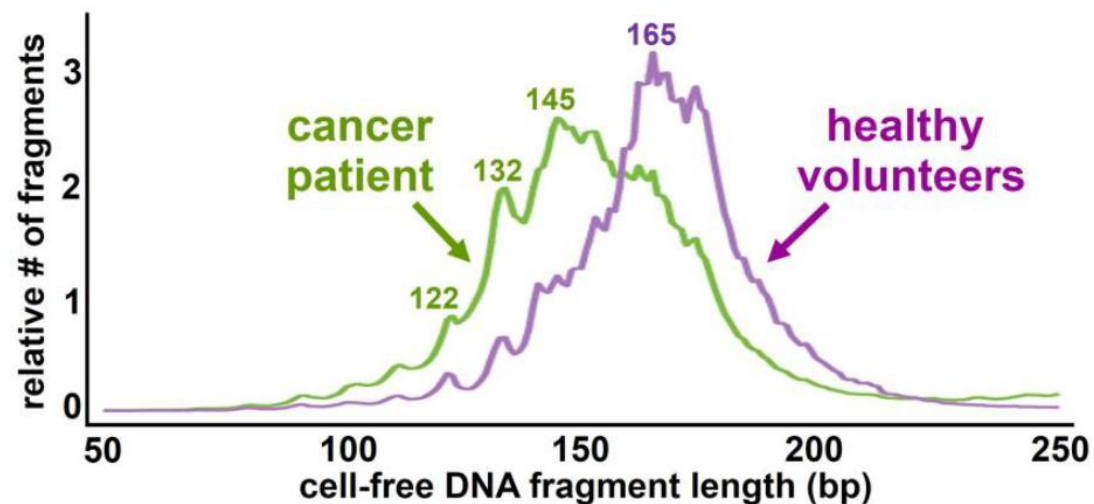
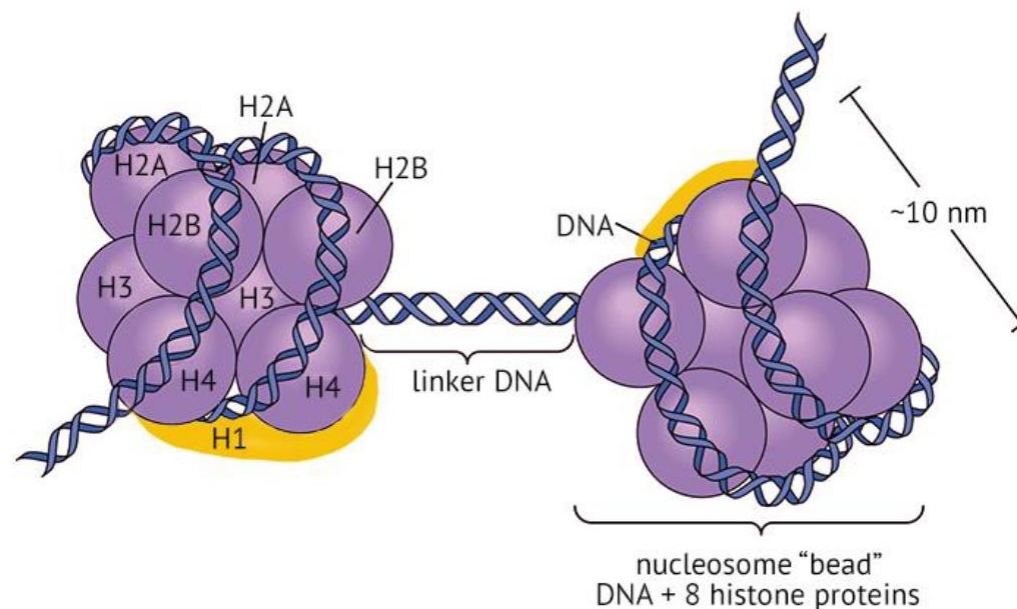
- cfDNA (cell-free DNA)
- přítomná ve všech tělních tekutinách
- různé zdroje
- odpadní vs. cíleně uvolňovaná
- poprvé detekována v roce 1948
(Mandel, P., and Metais, P. (1948). Nuclear acids in human blood plasma. C R. Seances Soc. Biol. Fil. 142, 241–243)
- poprvé ve spojitosti s nádory v roce 1977

(Leon SA, et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res. 1977 Mar;37(3):646-50.)



cfDNA a její vlastnosti

- nejčastěji detekovaná v krevní plazmě
- krátký poločas života 15 min. - 2,5 h
- u zdravých lidí v malém množství (1 -10ng/ml plazmy)
- typická délka fragmentů – 166 bp
- cfDNA z nádorů je kratší



Jak můžeme cfDNA v CMBG analyzovat?

Digitální PCR (dPCR)

- rychlá metoda
- citlivost 0,1 %
- relativně levná
- minimální nároky na materiál
- omezené množství testovaných cílů

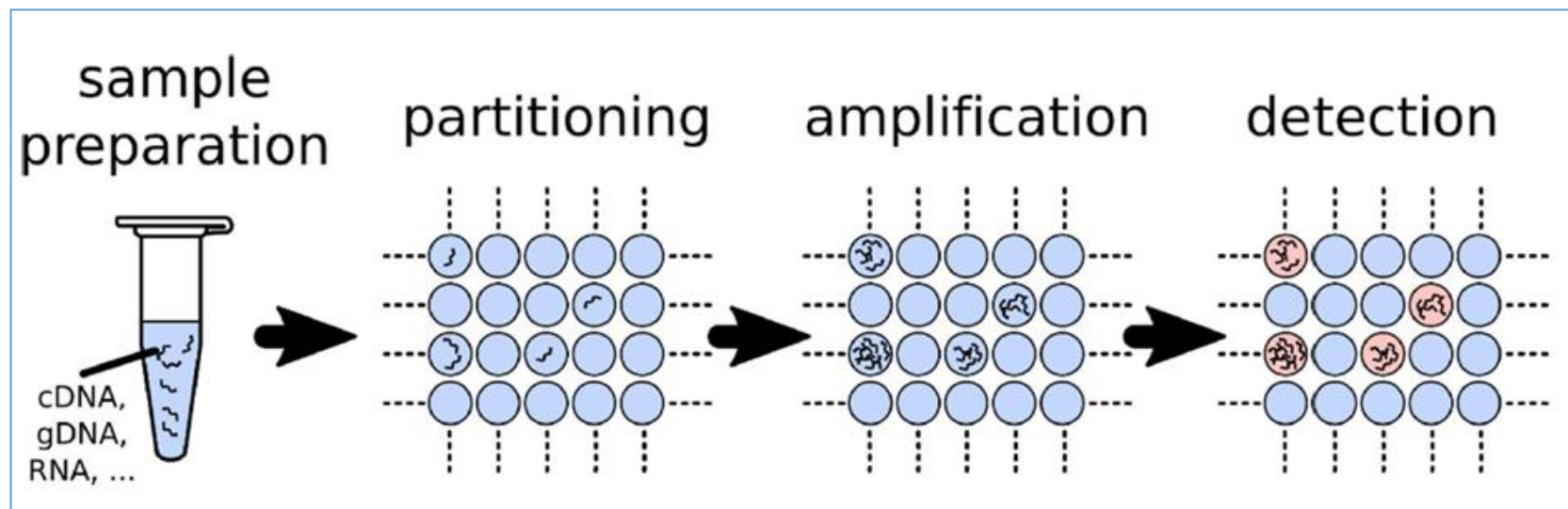
Digitální NGS

- odezva 2-6 týdnů
- citlivost 3 – 5 %
- o řád dražší než dPCR
- lze testovat od 30 ng
- detekuje SNV/CNA i translokace v jednom
- komplexní výsledek



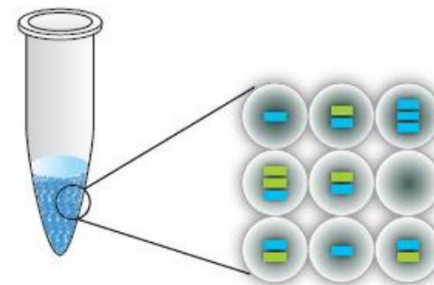
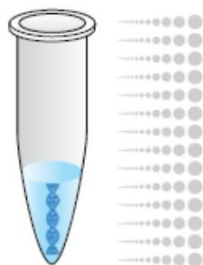
Digitální PCR

- jedno měření je rozděleno do tisíců nezávislých měření

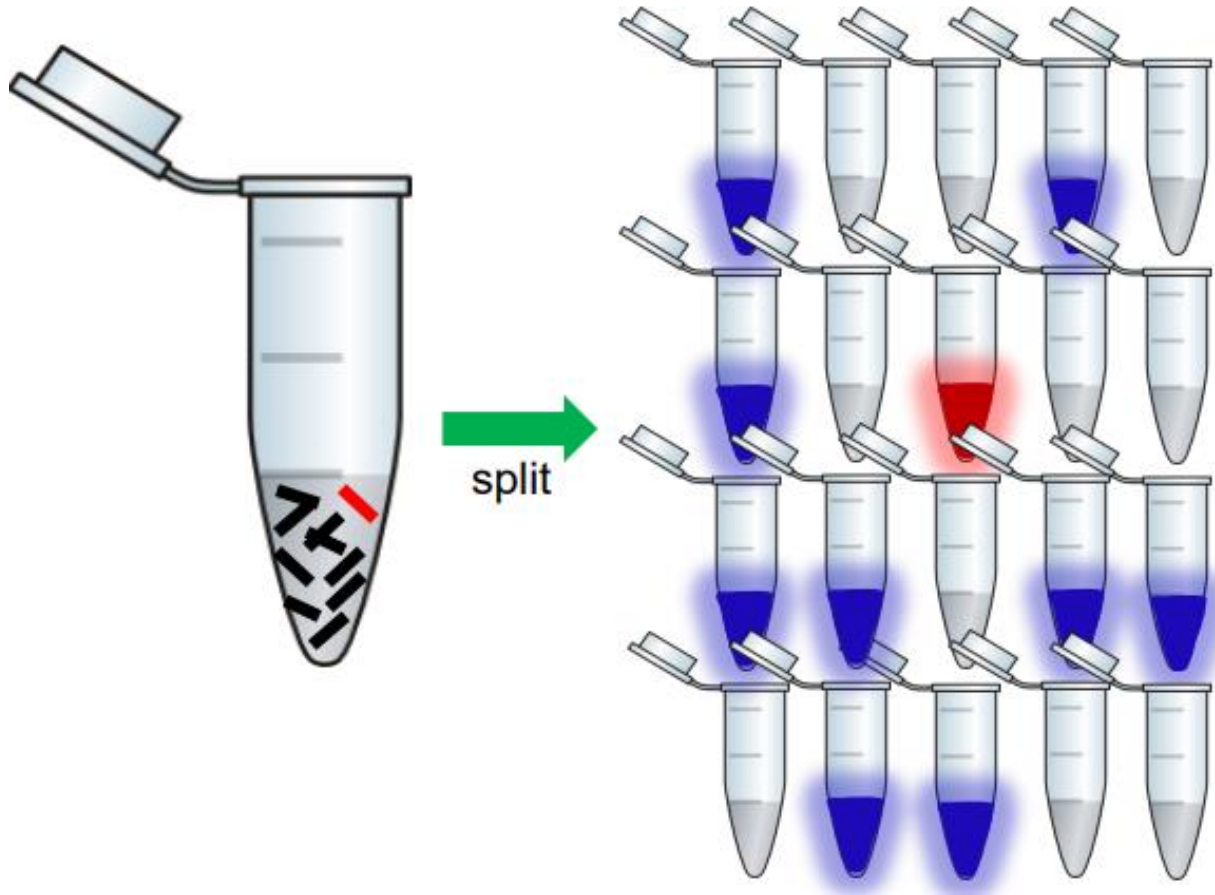


1 x 20 μ l

20.000 x 1 nl

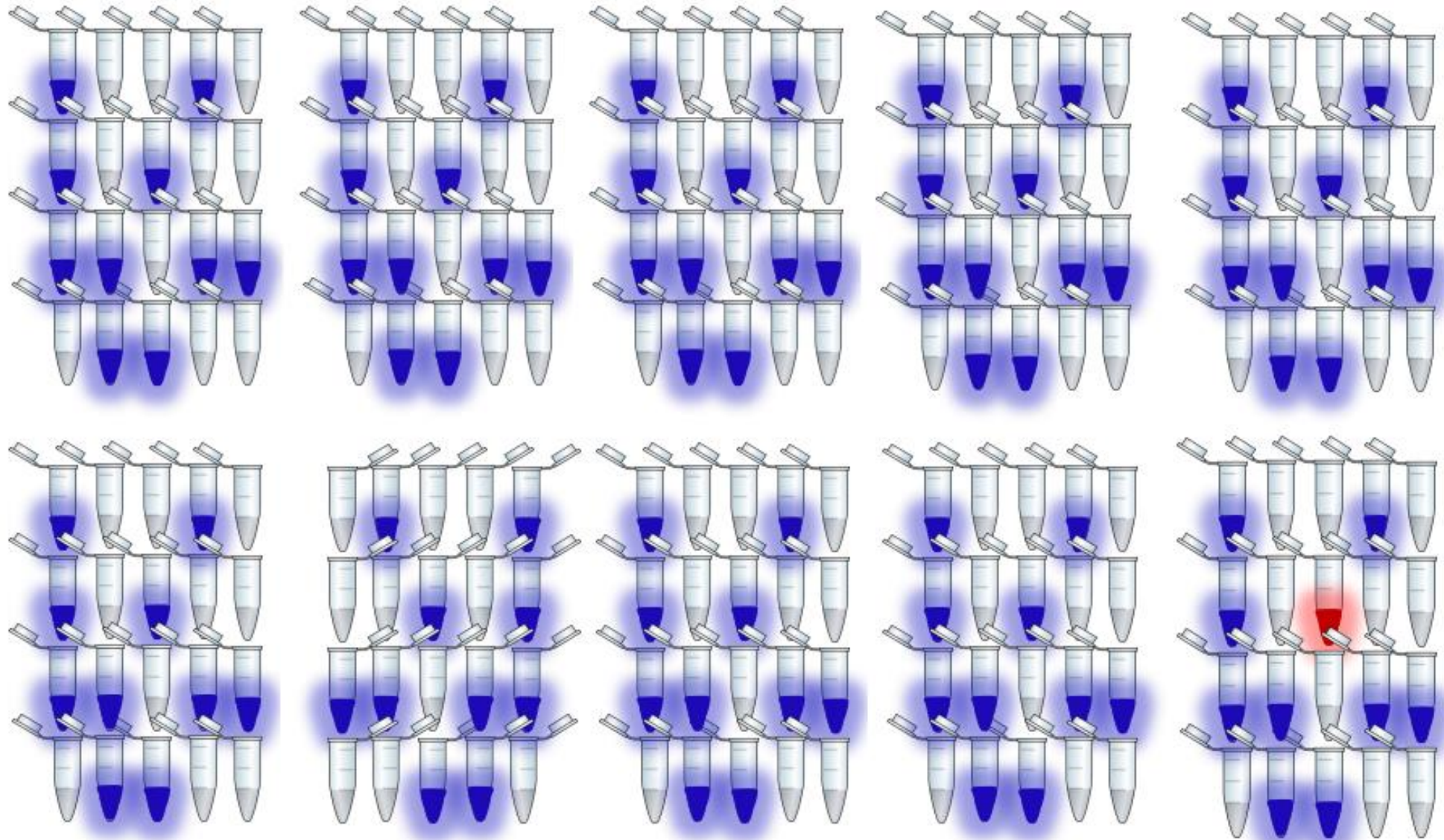


Detekce minoritního cíle – absolutní kvantifikace



- 20 reakcí
- 10 pozitivních porcí
- cíl v 1 z 10 – 10 % zastoupení

Citlivost dPCR závisí na množství objemů a jejich obsazenosti



1 %

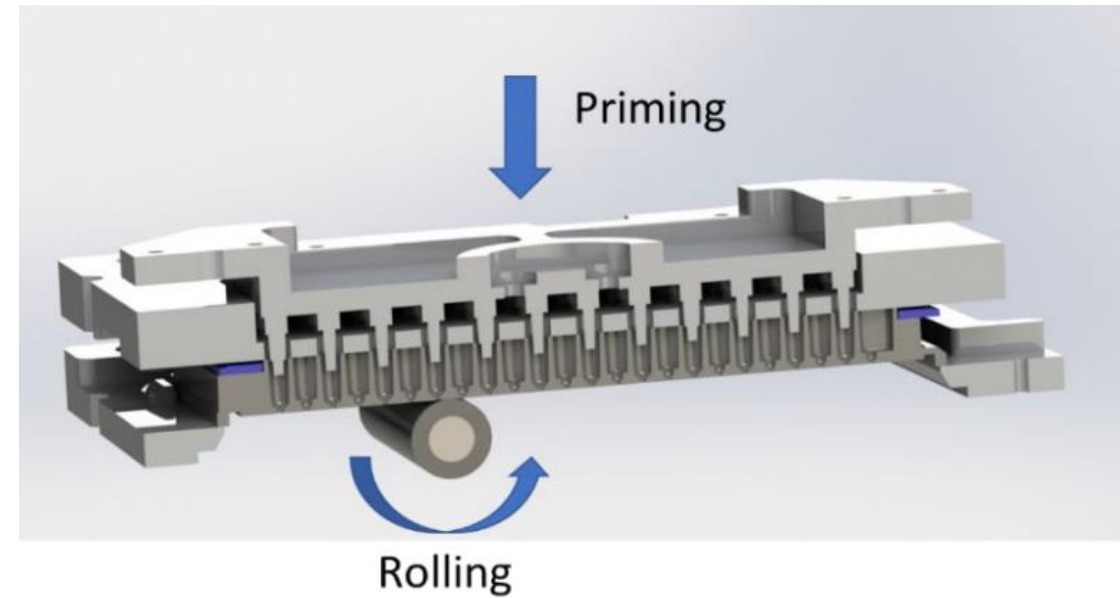
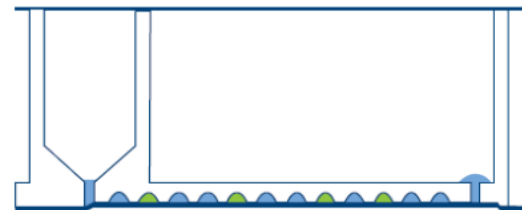
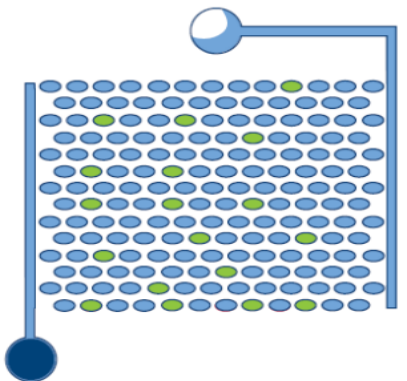
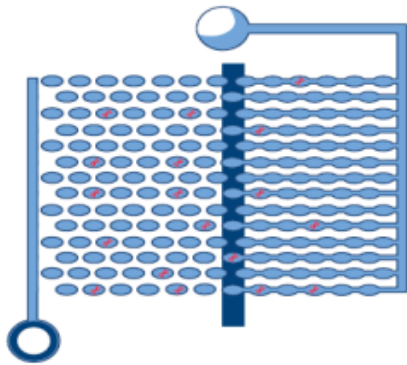
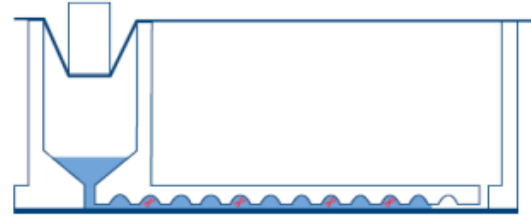
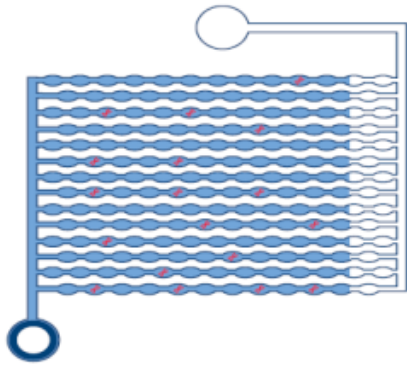
QIAcuity

- cdPCR (chip-based/chambre-based digital PCR)
- destička se systémem kanálků
- integrovaný termocycler
- integrovaný detektor
 - multiplex – 5 barev
- vyhodnocovací SW

Plate type	Frame color	No. of wells	Input volume/well	No. of partitions	Partition volume
Nanoplate 26K 24-well	blue	24	40 μ l	Approx. 26000	0.91 nl
Nanoplate 8.5K 24-well	white	24	12 μ l	Approx. 8500	0.34 nl
Nanoplate 8.5K 96-well	grey	96	12 μ l	Approx. 8500	0.34 nl

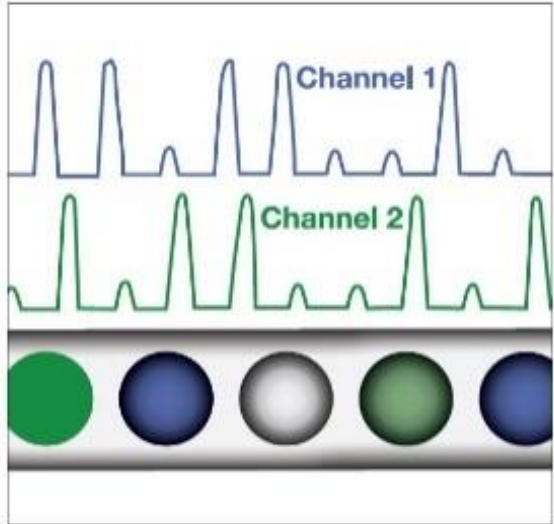
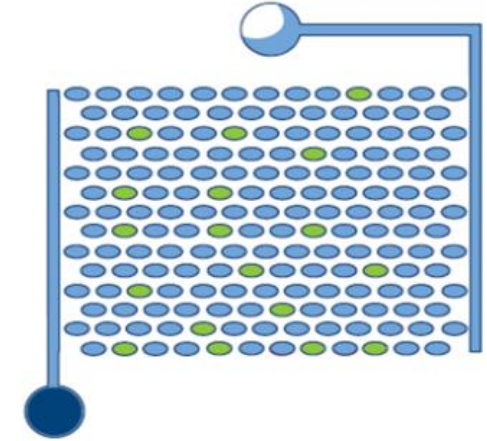
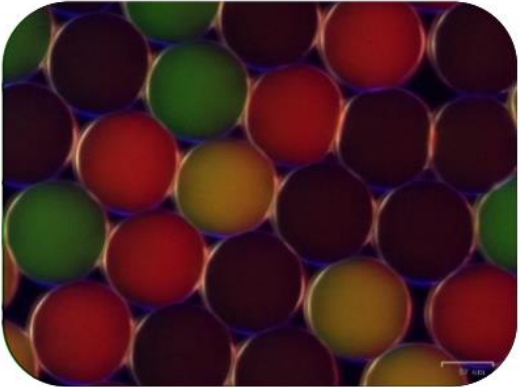
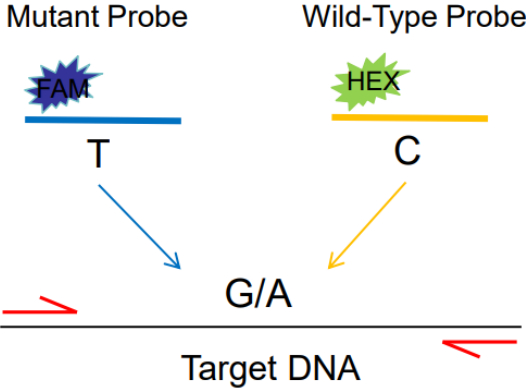


Distribuce vzorku a vznik oddělených reakčních objemů v desce

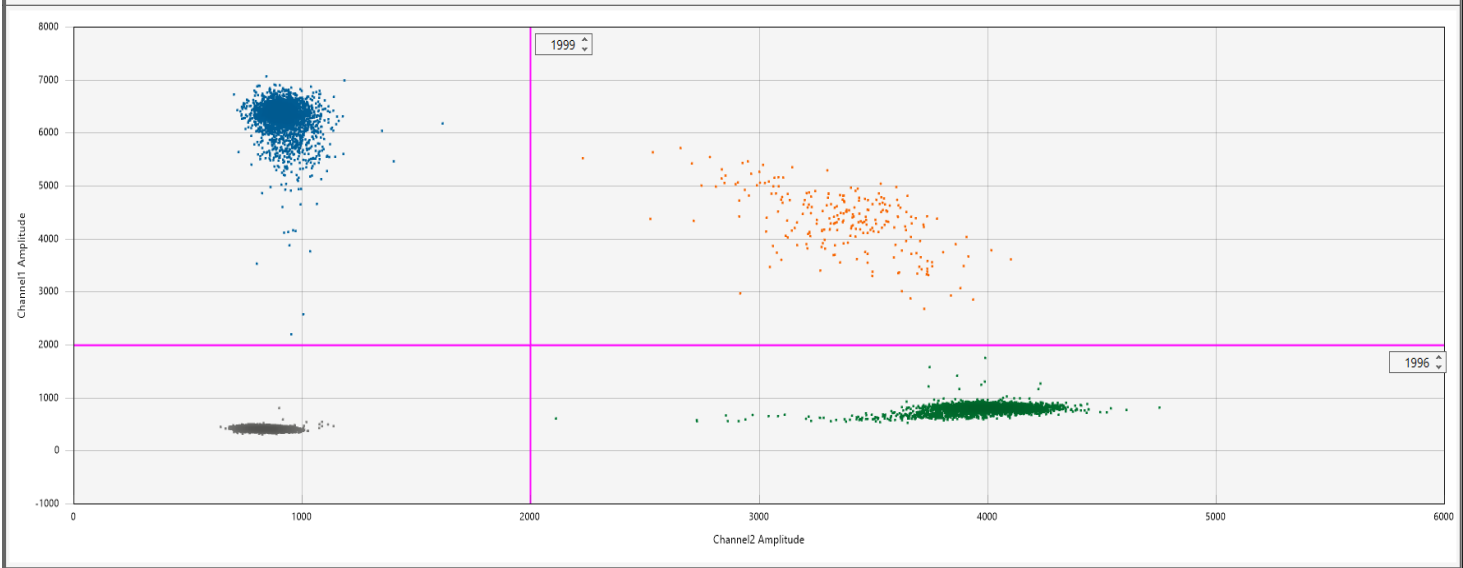


cdPCR – chip-based digital PCR (QIAcuity/QIAGEN)

diskriminační esej

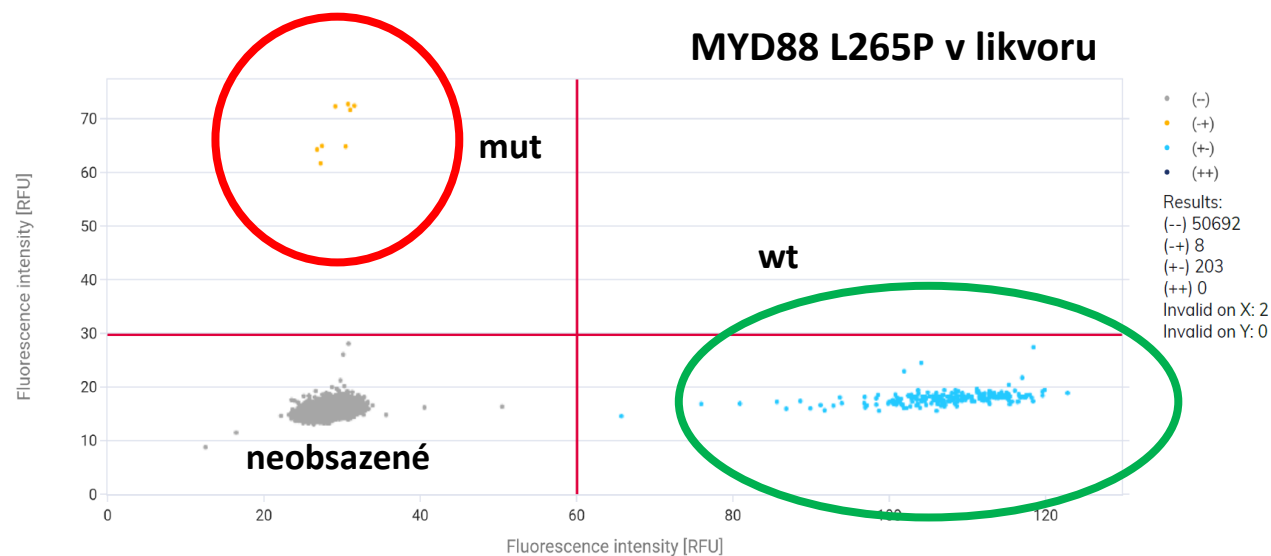
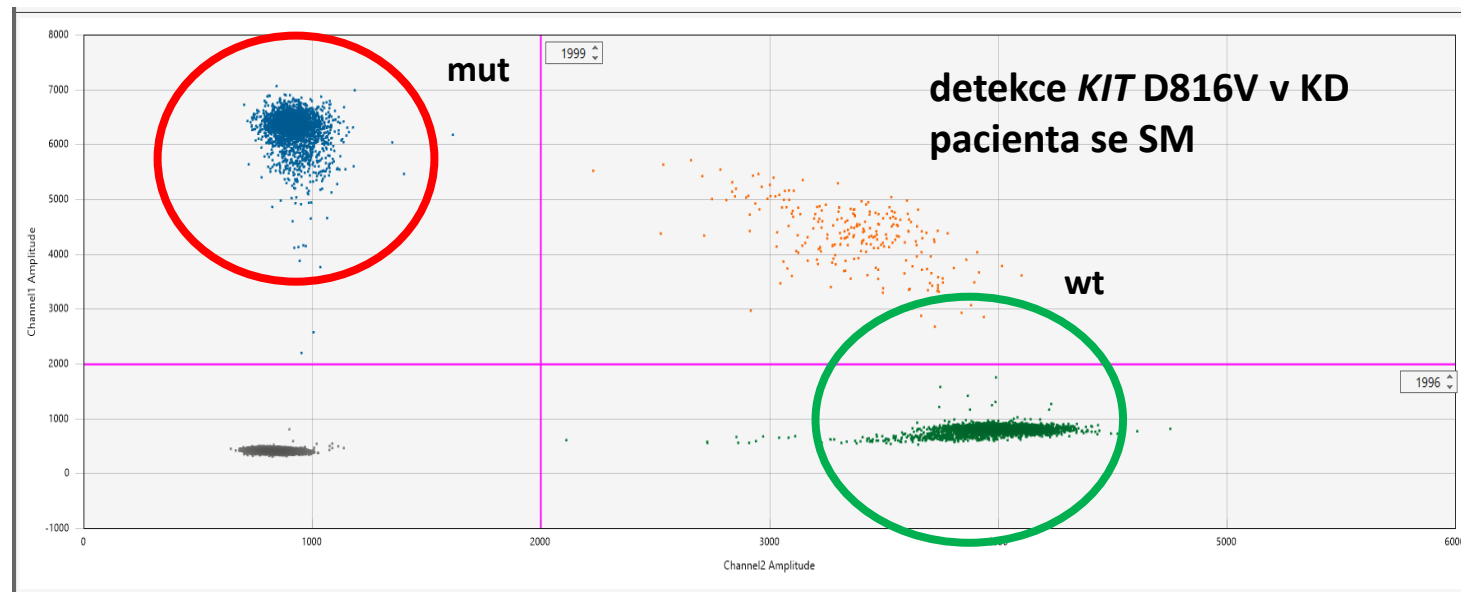


digitální: 0 nebo 1



Jak využíváme cdPCR

- sledování tzv. hot spot variant, citlivost až 0,1 %
- *KIT* D816V u systémové mastocytózy
- *MYD88* L265P u WM – vzorky s nízkou infiltrací
- ***MYD88* L265P u primárních lymfomů CNS v likvoru (přítomna až u 80 % pts)**



NGS

- možnost detekce více cílů zvyšuje citlivost eseje
- ampikonový přístup (amplifikace cílových oblastí pomocí primerů)

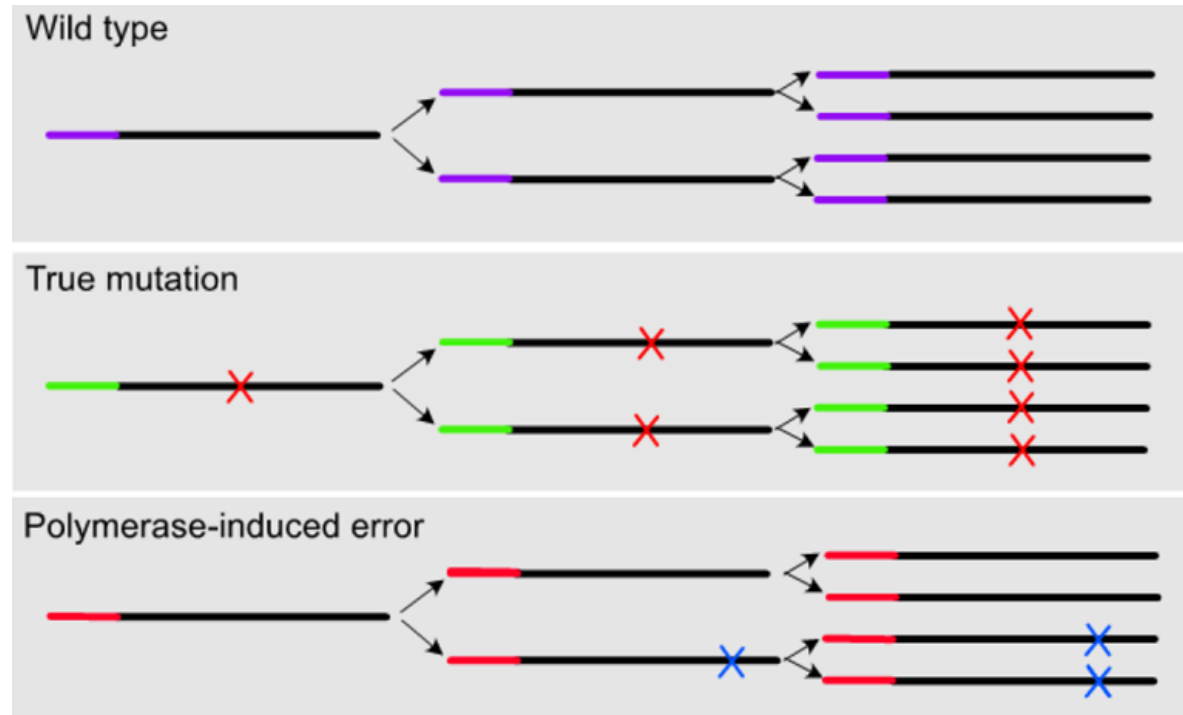
nebo

- „capture“ přístup – komplementární sondy

ALE

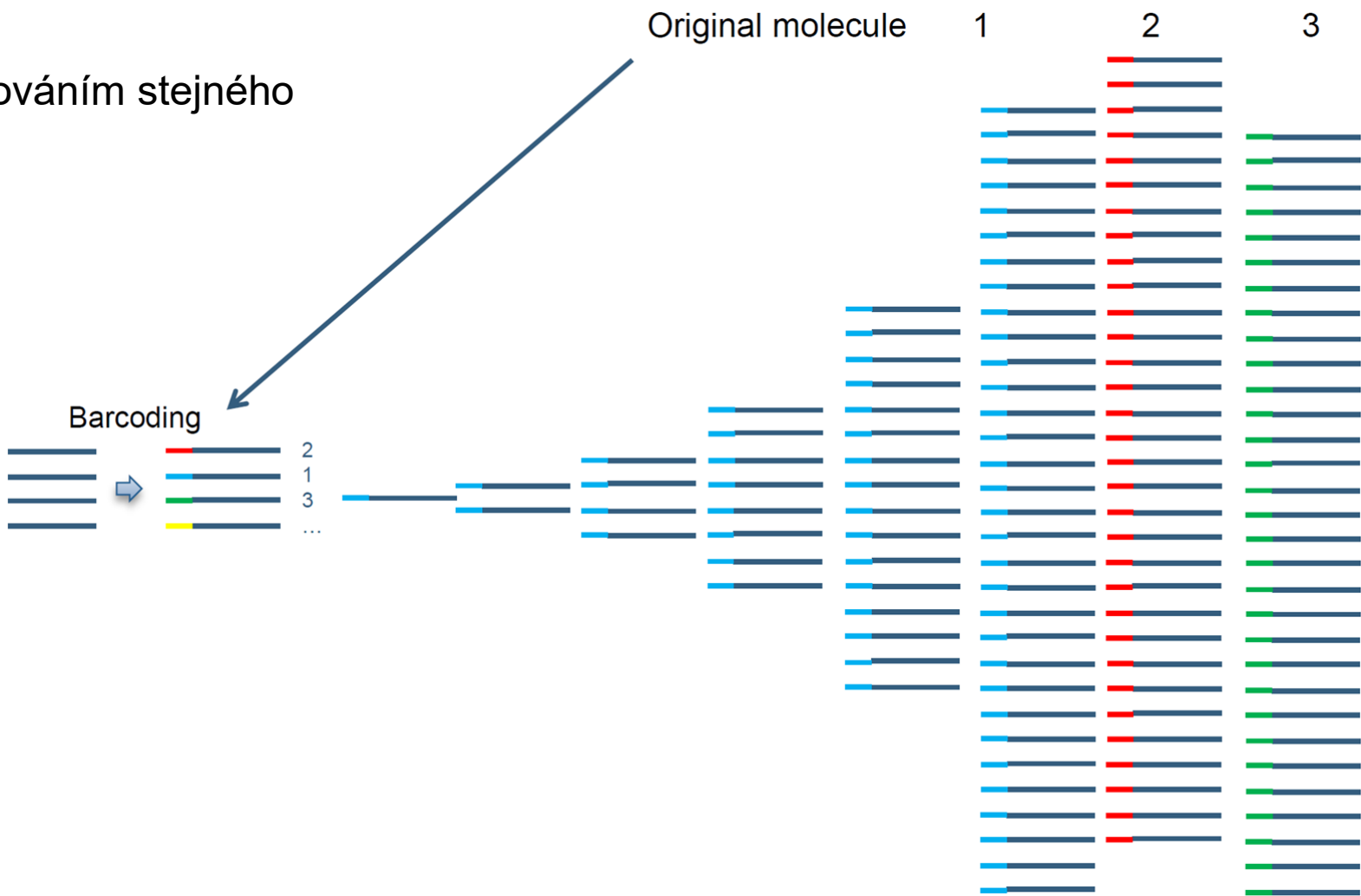
- princip NGS je sekvenace syntézou
- chyby polymeráz tvoří 1 - 3 % pozadí SNV
- každý sekvenátor generuje specifické chyby

Amplifikace DNA fragmentů



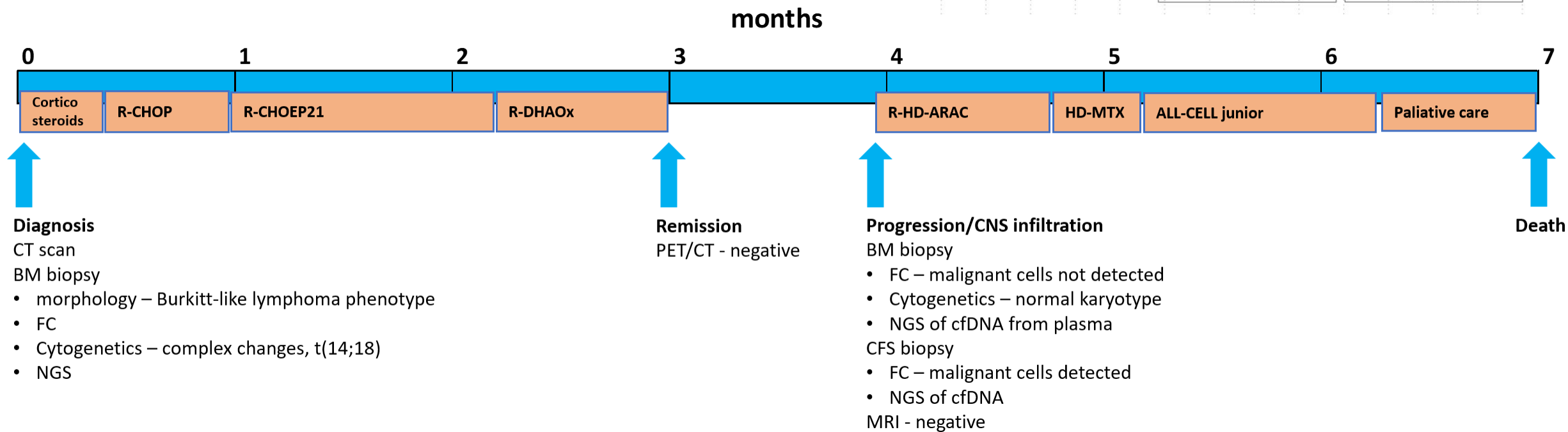
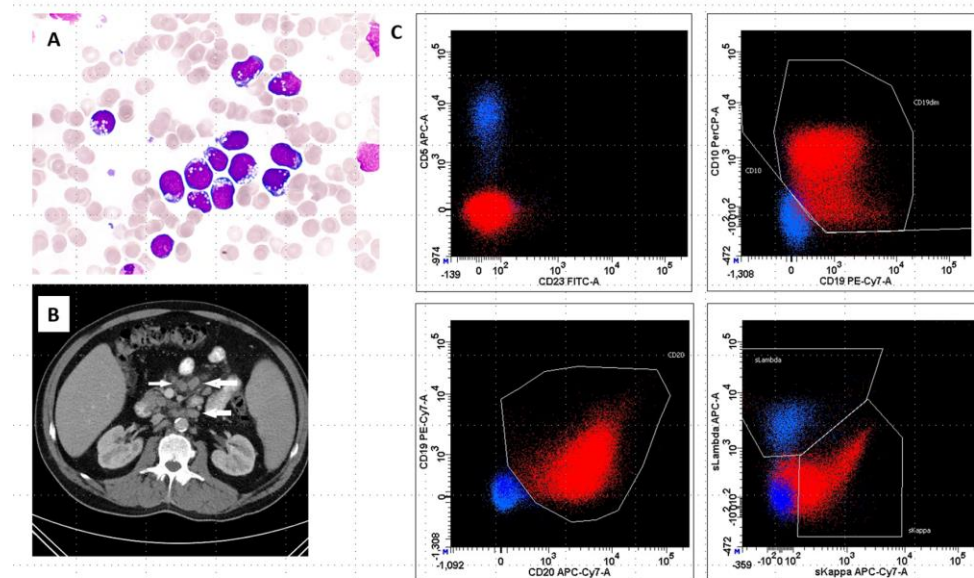
digitální NGS

- značení fragmentů DNA před jejich amplifikací
- UMI – unique molecular identifier
- UMI identifikuje „ready“ vzniklé kopírováním stejného fragmentu



Modelový případ – pacient s HGBL s progresí do CNS

- NGS celkových WBC z KD při dg
- NGS volné DNA z likvoru při progresi do CNS
- NGS DNA z buněk sedimentu z likvoru



Biological material				Bone marrow (DNA)	CSF (cfDNA)	CSF sediment (DNA)	Plasma (cfDNA)
Gene mutations	Gene	HGVSc	HGVSp	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)
	<i>KMT2D</i>	c.8936_8937del	p.Leu2979ArgfsTer10	21.7	32.7	29.8	ND
	<i>KMT2D</i>	c.7900C>T	p.Gln2634Ter	49.1	63.3	64.4	ND
	<i>BTG1</i>	c.428T>A	p.Val143Glu	34.5	48.5	44.7	ND
	<i>BTG1</i>	c.425T>G	p.Met142Arg	34.9	47.2	45	ND
	<i>BTG1</i>	c.362T>C	p.Ile121Thr	32.9	47.2	46.3	ND
	<i>BTG1</i>	c.90dup	p.Leu31AlafsTer23	34.9	38.2	43.8	ND
	<i>BTG1</i>	c.85A>C	p.Lys29Gln	34.6	34.3	43.4	ND
	<i>CREBBP</i>	c.2177_2184del	p.Pro726LeufsTer103	23.2	45.8	39.6	ND
	<i>BCL2</i>	c.392C>T	p.Ala131Val	27.3	36.1	44	ND
	<i>BCL2</i>	c.338C>T	p.Ala113Val	29.5	38.3	44.8	ND
	<i>BCL2</i>	c.323A>G	p.Tyr108Cys	29	47.6	46	ND
	<i>BCL2</i>	c.179C>T	p.Ala60Val	32.4	37.4	51.1	ND
	<i>BCL2</i>	c.97G>A	p.Gly33Arg	28.8	34	42.3	ND
	<i>BCL2</i>	c.13G>C	p.Gly5Arg	19.5	39.8	40.3	ND
	<i>ASXL1</i>	c.1534C>T	p.Gln512Ter	6.3	3.6	2.3	32.1
	<i>EP300</i>	c.3610T>G	p.Cys1204Gly	33	47.3	43.6	ND
Translocation	Gene partners	Coordinate	Coordinate partner	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)
	IGH/ <i>BCL2</i>	14:105,863,241	18:63,120,802	63	100	96	ND
Copy number alterations	Genome localization (hg38)	Type	Affected genes (included in LYNX)	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)
	chr2:58183800-68149300	gain	<i>XPO1</i>	70	100	100	ND
	chr8:4617400-145005800	gain	<i>PAG1, UBR5, MYC</i>	70	80	100	ND
	chr12:38525800-73670100	gain	<i>KMT2D, STAT6</i>	80	90	100	ND
	chr1:0-49650114	CN-LOH	<i>TNFRSF14, ID3</i>	70	100	100	ND
	chr9:21726012-22249845	biallelic loss	<i>CDKN2A, CDKN2B</i>	80	100	100	ND
	chr13:47033917-48010829	loss	-	30	80	70	ND
IG rearrangements	Locus	V gene	J gene	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)
inactivating	IGK	IGKV2-26	- (KDE element)	97	91	93	ND
productive	IGK	IGKV1-5	IGKJ4	ND	100	98	ND
unproductive	IGL	IGLV3-22	IGLJ3	72	46	48	ND

CN-LOH - copy-neutral loss of heterozygosity; CSF - cerebrospinal fluid; ND - not detected

Přehled a význam prováděných vyšetření u lymfoproliferací

Stanovení klonality IG/TR

- abnormální kumulace lymfocytů nesoucích jednu konkrétní přestavbu

Identifikace přestavby IG/TR

- možnost sledování klonu u pacientů po terapii pomocí citlivých metod
- IGH: Stanovení % somatických hypermutací (SHM) u CLL

Detekce translokací a fúzních genů

- lymfomy: MCL t(11;14), FL t(14;18), BL t(8;14)
- fúzní geny u ALL
- sledování zbytkové choroby

Analýza rekurentně mutovaných genů

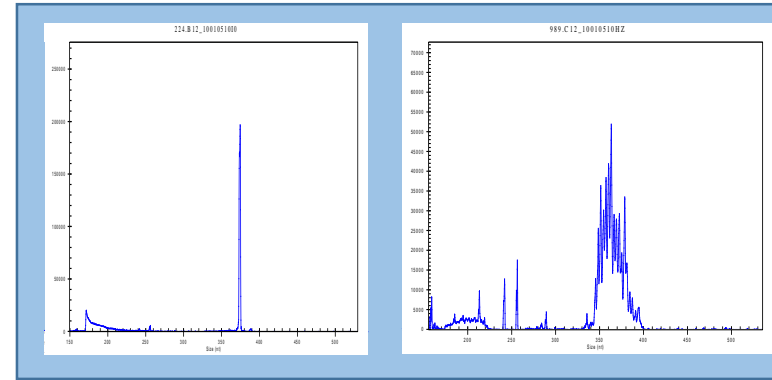
- *TP53* – negativní prognostický a prediktivní marker
- *MYD88* – primární CNS lymfomy, WM, MZL
- *BRAF* - HCL

Komplexní analýza pomocí NGS panelu

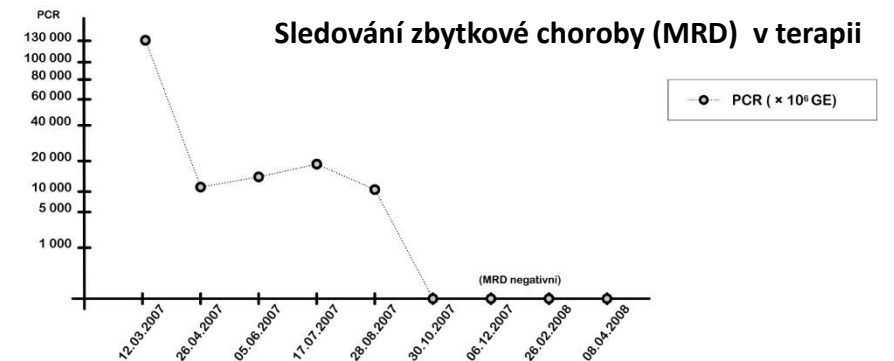
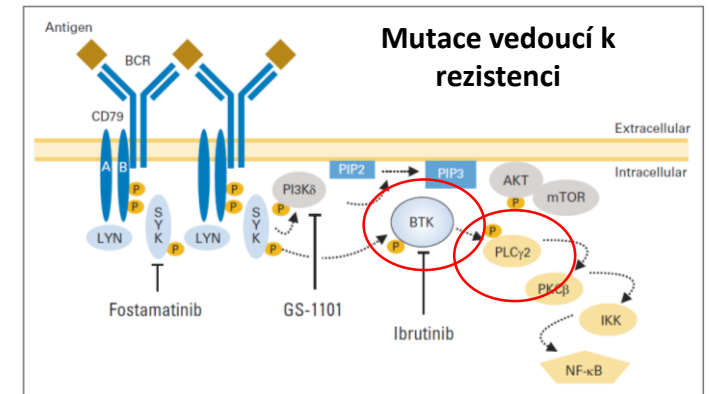
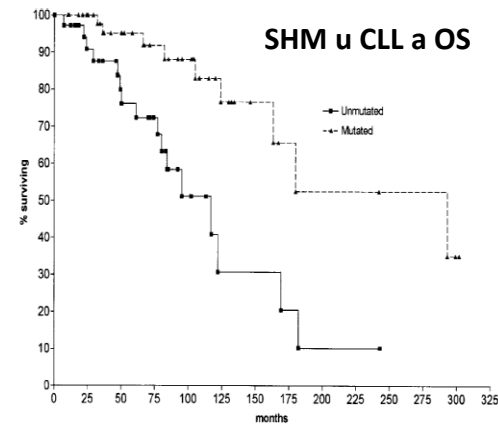
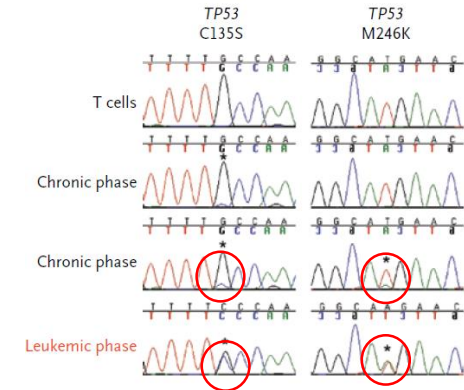
- diagnóza, prognóza

Komplexní přístup k vyšetřování

Klonální vs. polyklonální nálezy



Mutace v genu *TP53*



Personalizovaná medicína u lymfoproliferací v praxi

Diagnostika integrující

- propojování informací z hematologie, průtokové cytometrie, patologie, cytogenetiky a genetiky

Diagnostika šitá na míru

- výběr relevantních markerů a metod jejich detekce

Identifikace privátních aberací jedinečných pro daného pacienta

- přestavba IG/TR
- sledování zbytkové choroby

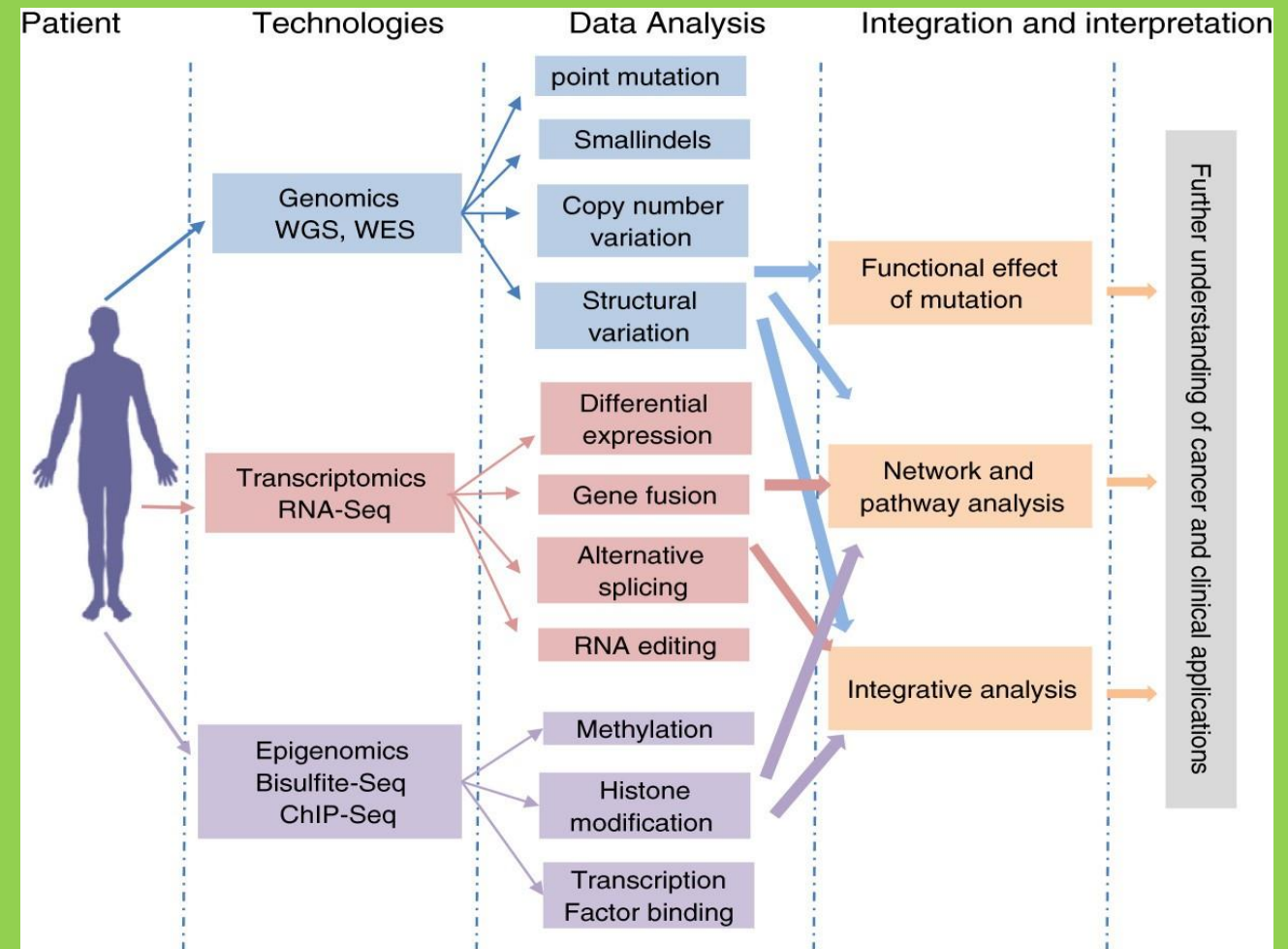
Zpracování biologického materiálu podle potřeb vyšetření

- separace nádorových buněk
- paralelní vyšetření různých materiálů

Cílem detailní a personalizované diagnostiky

- přesná klasifikace
- stanovení prognózy
- volba léčebné strategie
- sledování odpovědi na léčbu
- prevence relapsu

Snad už brzy.....



Děkuji za pozornost

Jana Kotašková

Sekce nádorové genomiky a lymfoproliferativních onemocnění

Centrum molekulární biologie a genetiky
Interní hematologická a onkologická klinika
Fakultní nemocnice Brno

