

## Molekulárno-genetická kvantifikácia MRD - minimálnej reziduálnej choroby a genetické asociačné štúdie

(Článok Dr. Štefanie Huhn z Univerzitetnej kliniky Heidelberg zo dňa 25.08.2017)

Autorka je vedúcou molekulárno-biologického laboratória sekcie MM medicínskej kliniky Oddelenie vnútorné lekárstvo

### Všeobecne:

Pre úspech v liečení MM má najdôležitejší význam stráženie priebehu ochorenia a odozvy na liečbu. Zlé je, že veľa pacientov utrpí recidívu aj pri dobrej odozve na aktuálne liečenie. Recidívy (relapsy) sú vyvolané malým množstvom nádorových buniek, ktoré napriek intenzívnej terapii v tele ešte zostali. Prítomnosť týchto reziduálnych nádorových buniek nazývame minimálne reziduálne ochorenie (MRD). Najnovšie štúdie ukázali, že fázy remisie, resp. dobu do progresie ochorenia PFS pozitívne ovplyvňuje čo najmenšie množstvo zostatkových nádorových buniek. Navyše nárast počtu nádorových buniek upozorní na recidívu. Rutinná kvantifikácia reziduálnych nádorových buniek v priebehu terapie upozorní na pravdepodobnosť progresie u pacienta a je teraz uplatnená ako diagnostický prostriedok na individuálne rozhodovanie o terapii.

V rámci klinických štúdií vyšetrujeme patientské vzorky v priebehu terapie na množstvo reziduálnych nádorových buniek. Použijeme na to metódu allel-špecifickej-oligonukleotickej-polymérovej-reťazovej reakcie (ASO-PCR), ktorá bude individuálne prispôbená na nádorové bunky každého pacienta. Podľa vývoja a etablovania patientsko-špecifických DNA sond umožní ASO-PCR detekciu zostatkových nádorových buniek s vysokou špecifitou a citlivosťou. Získané molekulárno-genetické údaje budú porovnané s dátami získanými v priebehu štúdie, aby odhalili vzťah medzi priebehom ochorenia a množstvom nádorových buniek. Cieľom nášho výskumu je molekulárno-genetickú MRD-diagnostiku etablovať tak, aby umožnilo recidívu (relaps) skôr rozpoznať ako to bolo možné pomocou iných klinických parametrov, ako napr. vzostupom M-proteínu v sére.

Popri ASO-PCR vyvíjame aktuálne v spolupráci s Inštitútom pre imunológiu a genetiku v Kaiserslauterne metódu NGS (next-generation-sequencovanie) k MRD diagnostike. Táto metóda umožní rýchlejšiu a jednoduchšiu identifikáciu a kvantifikáciu patientsko-špecifických nádorových klonov ako je možné identifikovať pomocou ASO-PCR bez straty špecifity a citlivosti.

### Genetické asociačné štúdie:

Aktuálnou témou výskumu sú dedičné genetické rizikové faktory mnohých nádorových ochorení. Napriek identifikovaniu mnohých genetických zmien, ktoré môžu byť asociované s rizikom ochorenia na rôzne druhy nádorových ochorení, sú poznatky ohľadom dedičných rizikových faktorov nedostačujúce. Pre MM je dodnes jednoznačne identifikovaných len 6 rizikových génov. Na vysvetlenie častosti výskytu MM v rodine nie sú dodnes dostatočne identifikované genetické zmeny. Aktuálne výsledky výskumu poukazujú na mnohé ešte neznáme genetické faktory, ktoré by umožňovali hovoriť o úspechu terapie alebo prognóze priebehu myelomového ochorenia. Porovnávací analýza medzi patientskou genómovou DNA a DNA zdravej porovnávacej osoby môže odhaliť takéto doteraz neznáme genetické varianty a zlepšiť včasné rozpoznanie a liečenie MM.

V úzkej spolupráci s nemeckým výskumným centrom pre nádorové ochorenia vedíme geneticko-asociačné štúdie pre výskum dedičných, genetických rizikových faktorov pri MM. Porovnávame dedičný materiál myelomových pacientov s dedičným materiálom ľudí bez myelomového ochorenia s cieľom nájsť tú dedičnú zmenu, ktorá je zodpovedná za zvýšené genetické riziko ochorenia. Aj v rámci skupiny myelomových pacientov chceme identifikovať genetické rozdiely, ktoré neskôr prispievajú k úspechu terapie alebo prognóze prežitia. V súčasnosti na to používame genómovo-tyalizačnú metódu v rámci genómu (GWAS).

Súčasne s asociačnou štúdiou pre MM skúmame tiež rovnakým spôsobom príbuzné štádiá ochorenia ako smoldering (tlejúci) mnohopočetný myelom (SMM) a monoklonálnu gamapatiu nejasného významu (MGUS). Okrem toho skúmame v kooperácii s amyloidóznym centrom na Univerzitetnej klinike Heidelberg asociované ochorenie s MM alebo MGUS - amyloidózu. Pomocou analýz chceme získať informácie, ktoré vypovedajú o pravdepodobnosti progresu a vývoja ochorenia. Napríklad máme myelomových pacientov s SMM so 75% rizikom vývinu MM v priebehu 15 rokov a pacientov s MGUS s 15-25% rizikom MM ochorenia v priebehu 20 rokov. Asi u 10-15% všetkých myelomových pacientov sa vyvinie symptomatická amyloidóza.