

Zuzanna Kandula

Wybrane warianty genetyczne a manifestacja laboratoryjna zdefiniowanych molekularnie nowotworów mieloproliferacyjnych Filadelfia ujemnych

Postęp w zakresie technik biologii molekularnej pozwolił na wyodrębnienie wśród chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Filadelfia ujemne (MPN Ph-) zdefiniowanych molekularnie podtypów (z wariantem genu *JAK2*, *CALR*, *MPL* oraz potrójnie ujemnych). Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań potwierdzają, że zarówno typ wariantu *driver*, jak i wariantów *non-driver* wpływa na manifestację kliniczno-laboratoryjną i przebieg poszczególnych podtypów MPN Ph-. Warianty *non-driver* takie jak: *SRSF2*, *ASXL1*, *U2AF1*, *EZH2* oraz *IDH1/2* w najnowszych systemach prognostycznych zaliczono do grupy wariantów wysokiego ryzyka molekularnego (ang. *high molecular risk*, HMR). Potwierdzenie ich obecności u chorych na MPN Ph- umożliwia lepszą stratyfikację ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby i podejmowanie optymalnych decyzji terapeutycznych.

Celem pracy była ocena wpływu profilu molekularnego i zmian w morfologii krwi w chwili rozpoznania na przebieg choroby. Grupę badaną stanowiło 395 chorych z rozpoznaniem MPN Ph- (czerwieńca prawdziwa (PV): n=151, nadpłytkowość samoistna (ET): n=162, pierwotne zwłóknienie szpiku (PMF): n=82). Wyniki przeprowadzonych badań opublikowano w formie cyklu pięciu publikacji.

Pierwszą publikacją w cyklu jest praca poglądowa przedstawiająca aktualny stan wiedzy na temat roli i funkcji kalretikuliny.

Drugą pracę stanowi opis przypadku szybkiej transformacji PV do fazy zwłóknieniowej u chorej ze współwystępowaniem wariantów sekwencji genów *SRSF2* oraz *ASXL1*.

Celem trzeciej pracy była ocena związku pomiędzy charakterystyką laboratoryjno-molekularną PV w chwili rozpoznania choroby a ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowych, transformacji zwłóknieniowej, transformacji blastycznej oraz zgonu. Wykazano, że u pacjentów z powikłaniami zakrzepowymi mediana liczby płytek krwi w chwili rozpoznania była niższa niż u chorych bez powikłań zakrzepowych. Ponadto, uzyskane wyniki wskazują, że częstość transformacji PV do fazy zwłóknieniowej zależy od *JAK2V617F* VAF, obecności haplotypu 46/1 oraz obecności wariantu *non-driver*. Zwiększone ryzyko zgonu powiązane także było z wyższym *JAK2V617F* VAF oraz podwyższoną liczbą WBC.

Celem czwartej pracy była ocena ekspresji mRNA *PD-L1* i *JAK2* u pacjentów ze zdefiniowaną molekularnie ET, a także próba odpowiedzi na pytanie, czy ekspresja mRNA *PD-L1* i *JAK2* ma związek z progresją choroby do fazy zwłóknieniowej (post-ET-MF). Nie stwierdzono zmian liczby kopii genów *JAK2*, *PD-L1* i *PD-L2*. Wykazano natomiast, że całkowity poziom mRNA *PD-L1* i *JAK2* w grupie chorych post-ET-MF był niższy niż w grupie ET, pomimo braku różnic w *JAK2V617F* VAF, oraz że poziom mRNA *PD-L1* i *JAK2* spada wraz ze wzrostem stopnia włóknienia w obrębie szpiku kostnego.

Przedmiotem badań ostatniej pracy w cyklu było zbadanie wpływu obecności określonych zmian laboratoryjnych i molekularnych, tym wariantów HMR, w momencie rozpoznania na przebieg choroby tj. progresję do fazy bardziej zaawansowanej i ryzyko zgonu u chorych z PMF. Wykazano, że w chwili rozpoznania PMF: 1) potwierdzenie obecności wariantów HMR (zwłaszcza więcej niż jednego) jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem progresji do fazy akceleracji i fazy blastycznej oraz krótszym przeżyciem całkowitym, 2) stwierdzenie małopłytkowości <50 G/L wpływa bardzo niekorzystnie na rokowanie pacjentów (wartość przyjęta w aktualnie obowiązujących skalach prognostycznych <100 G/L), 3) bezwzględna liczba dużych niebarwiących się komórek (LUC) we krwi obwodowej jest ściśle powiązana z fazą choroby, ryzykiem zgonu oraz przeżyciem całkowitym.

W podsumowaniu, przeprowadzone badania potwierdziły przydatność pogłębionej oceny laboratoryjno-molekularnej chorych na MPN Ph- w chwili rozpoznania choroby. Umożliwia to nie tylko ustalenie rozpoznania, ale także lepszą stratyfikację ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby, a tym samym optymalizację procesu podejmowania decyzji terapeutycznych.

11.09.2023
Zuzanna Kandula