

Novinky v etiopatogenezi a možnosti molekulární diagnostiky myeloproliferativních chorob

Naušová J., Priwitzerová M., Fáber E.,
Jarošová M., Indrák K., Divoký V.

Ústav biologie, LF UP, Olomouc

Hemato-onkologická klinika LF a FN Olomouc

Chronické myeloproliferace

- mutace hematopoetického progenitoru
- patofyziologický mechanismus
 - deregulace signálních drah

HYPERSENZITIVITA progenitorů na růstové faktory

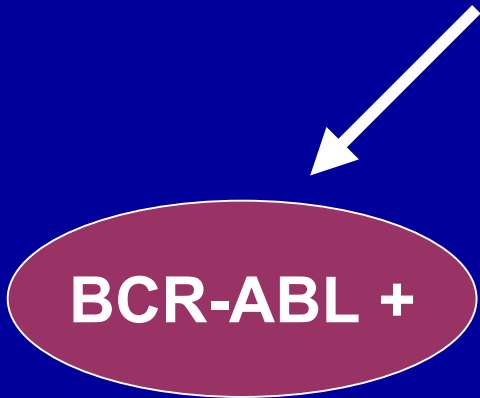
➤ polycytemia vera

EPO, IL3, GM-CSF,
IGF-1, TPO_c

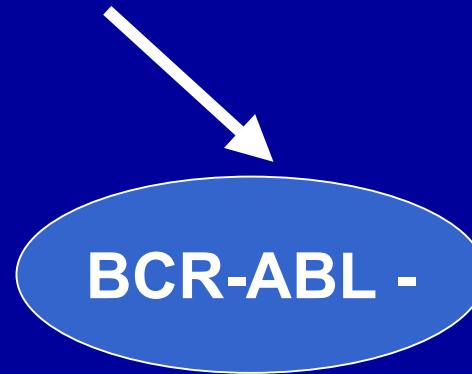
➤ CML

EPO, SCF, někdy IL3

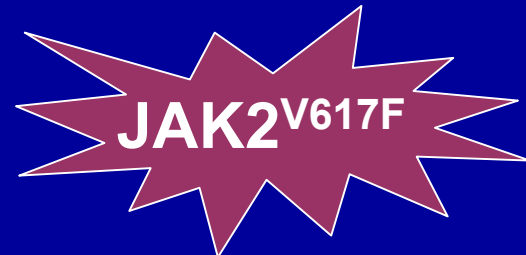
Myeloproliferativní onemocnění

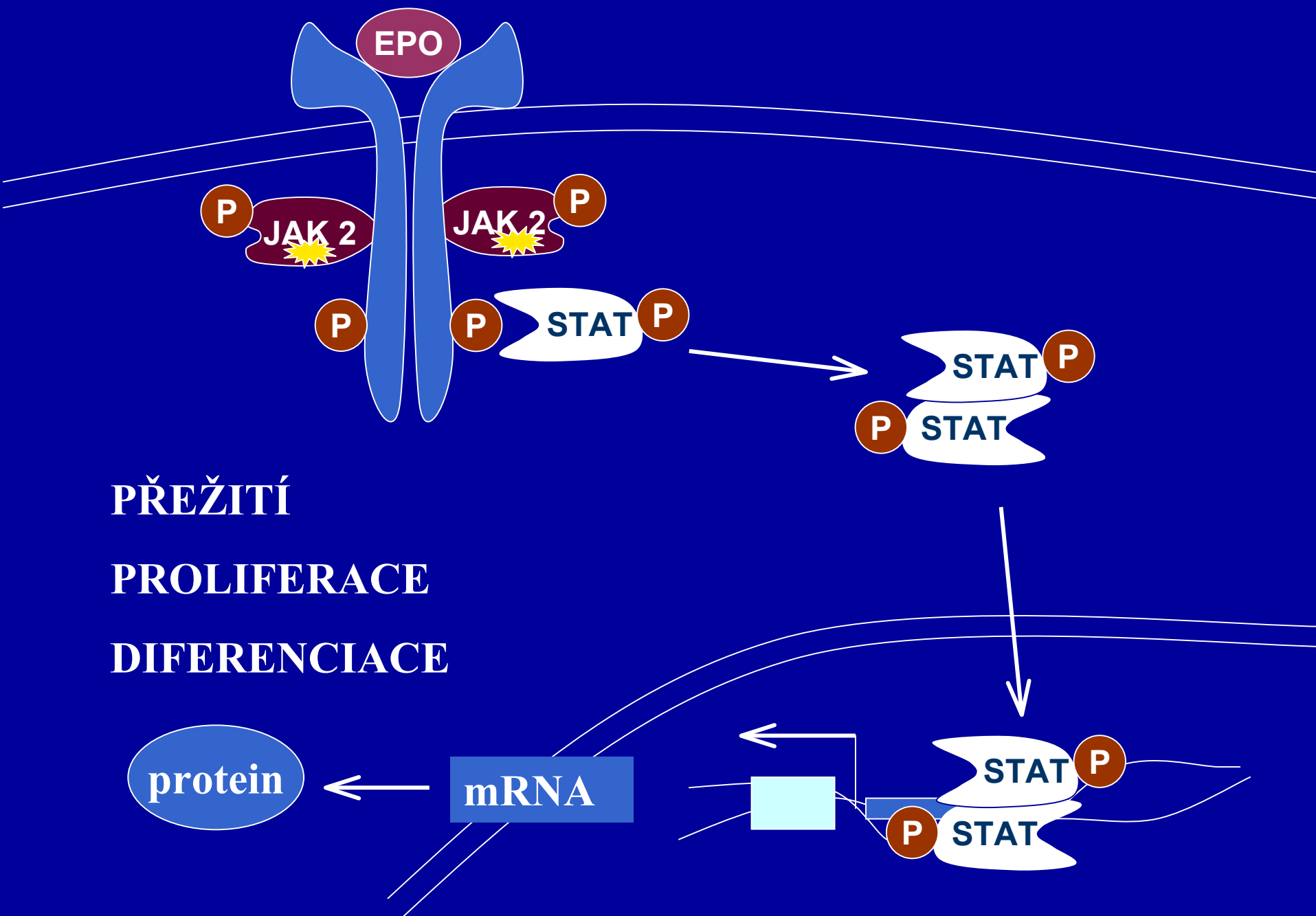


- CML



- Polycytemia vera
- Esenciální trombocytémie
- Idiopatická myelofibróza





PŘEŽITÍ

PROLIFERACE

DIFERENCIACE

JAK 2 ^{V615F} mutace

Aminokyselinová záměna fenylalaninu za valin v pozici 617



Konstitutivní aktivace JAK2 kinázy

X

- Polycytemia vera
90% nemocných
- Esenciální trombocytémie
50%
- Idiopatická myelofibróza
50%
- Sekundární polycytémie
- Reaktivní trombocytóza
- Atypické myeloproliferace
(mutace JAK 2 vzácně)

Vyšetření JAK2 ^{V615F} mutace

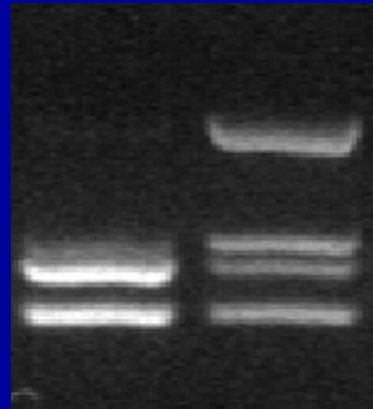
SPECIFICKÁ PCR



RESTRIKČNÍ ŠTĚPENÍ

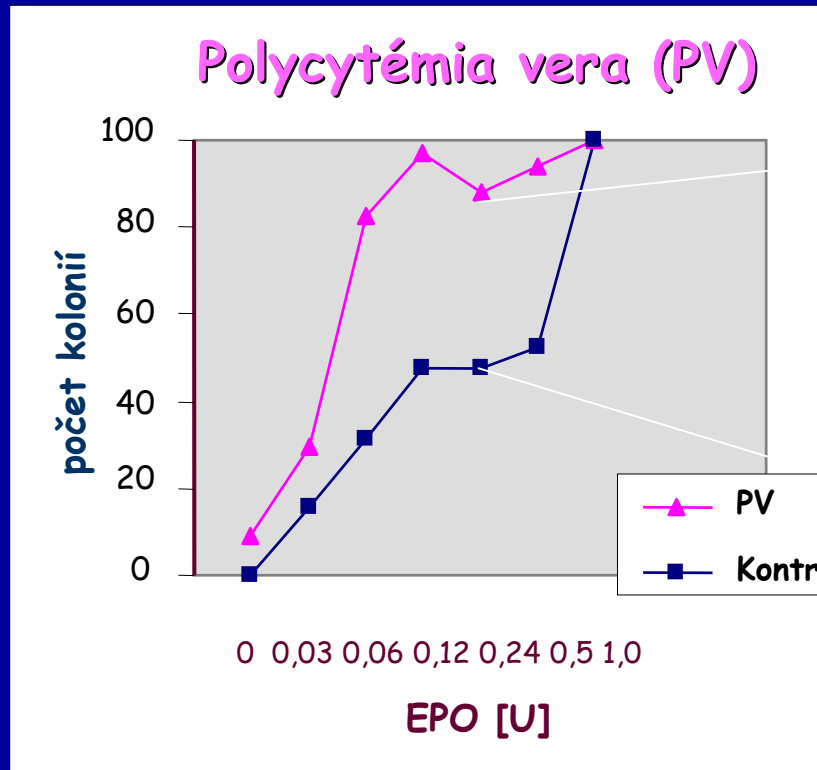


standardní alela
- naštěpená



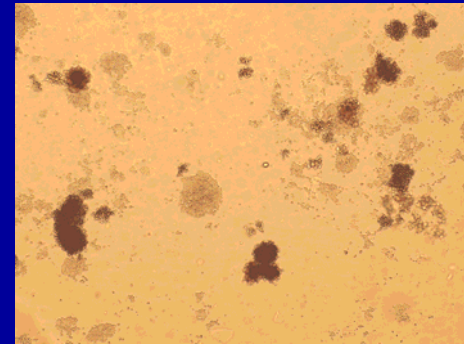
mutovaná alela
- nenaštěpená

Hypersenzitivita progenitorů na erythropoetin (EPO)

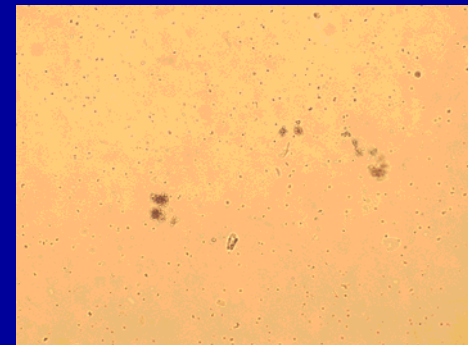


0,24 U EPO

PV



Kontrola



Rezistence CML nemocných na imatinib mesylat (Glivec)

Závislá na
Bcr-Abl kináze

Nezávislá na Bcr-Abl
kináze

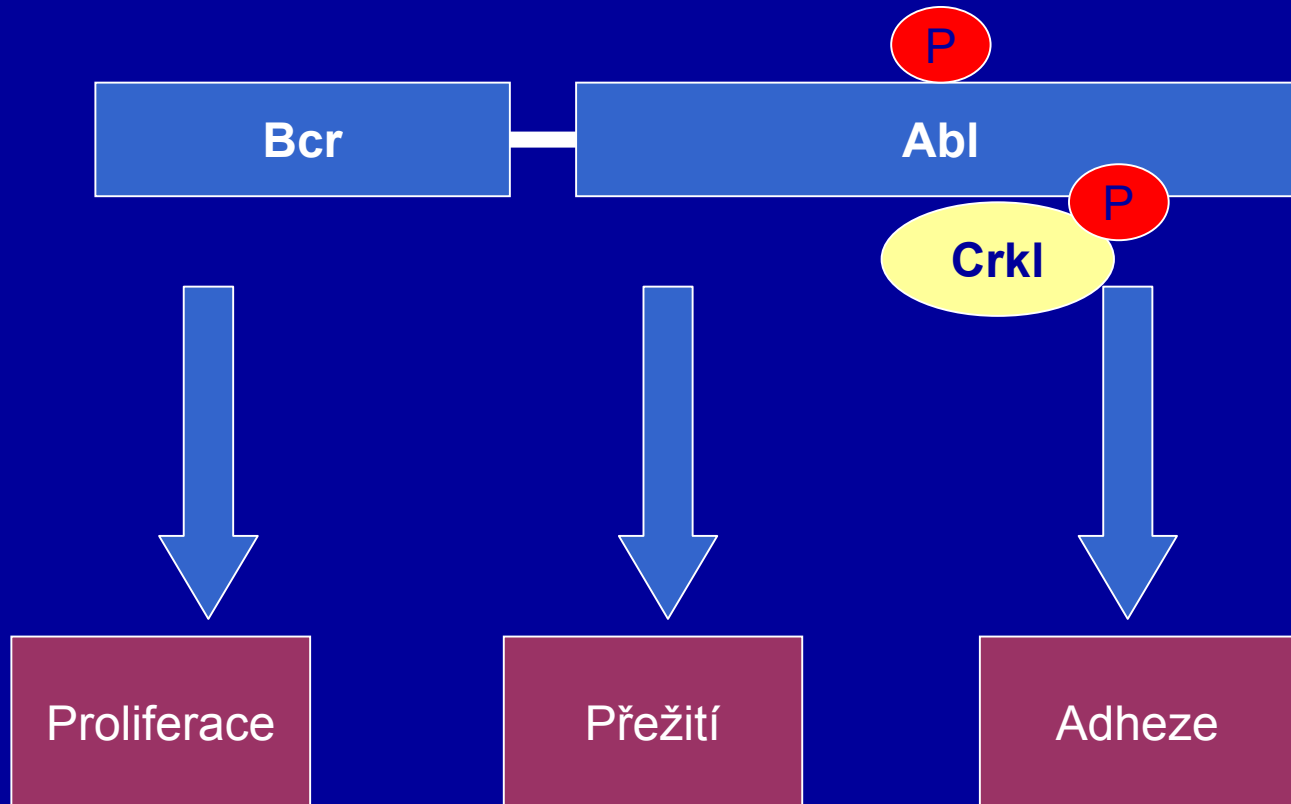
Amplifikace

Jiné signální molekuly

Zvýšená exprese

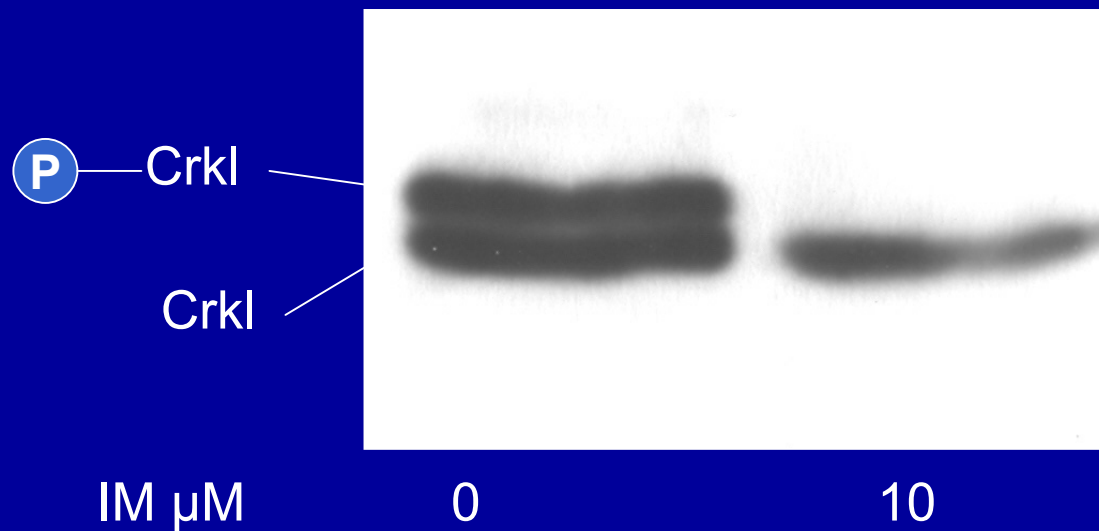
Mutace

Crkl - substrát Bcr-Abl kinázy

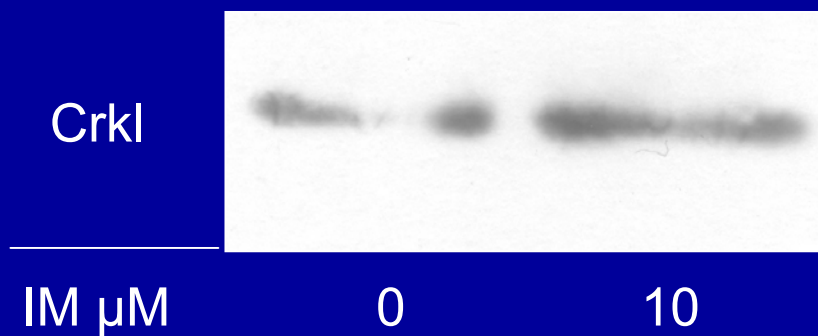


Western blot - detekce Crkl a P-Crkl

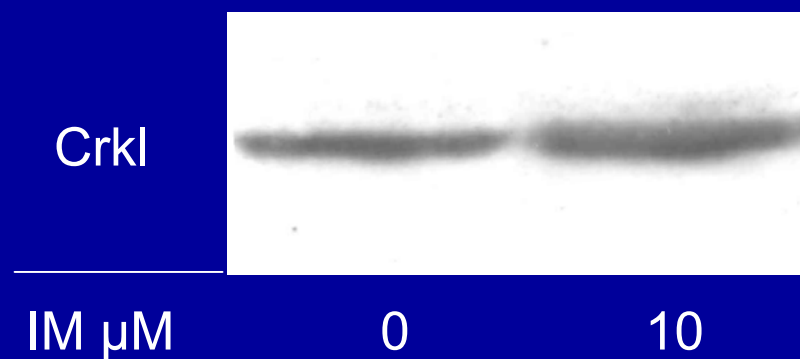
- BCR-ABL+ buněčná linie citlivá na IM



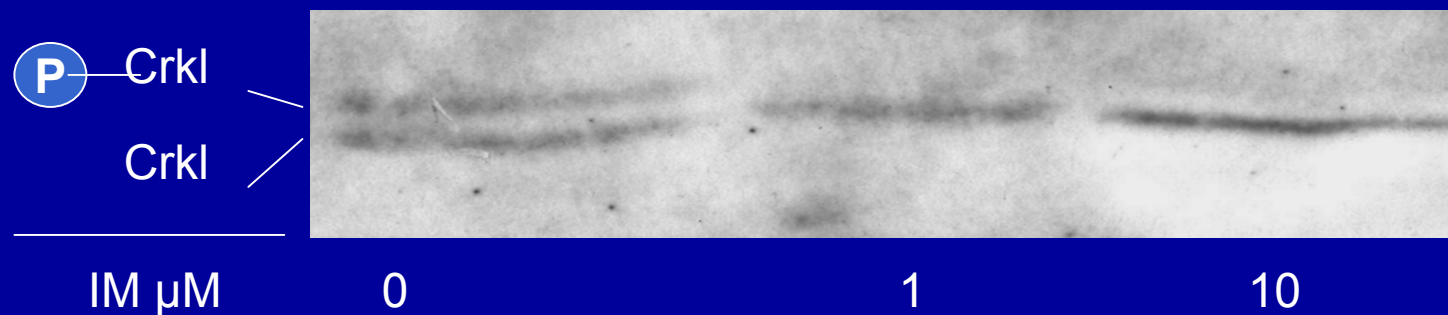
Zdravý člověk



CML pacient s dobrou odpovědí



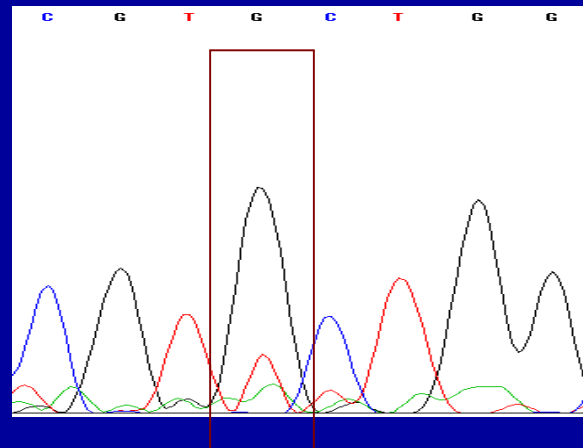
Nově diagnostikovaný CML pacient



Pacient rezistentní na IM



- Y253H
- špatná prognóza



T → G