

ABL single nucleotide polymorphisms may masquerade as BCR-ABL mutations associated with resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

Ernst T, Hoffmann J, Erben P et al., Haematologica 93, 2008, 1389-1393

Úvod:

Jednonukleotidové polymorfismy (SNP) jsou vrozené bodové mutace, které jsou jednou z nejčastějších forem variability lidského genomu. Tyto polymorfismy se mohou vyskytnout i ve fúzním genu bcr/abl u chronické myeloidní leukemie (CML) a je důležité je odlišit od získaných mutací, které mohou být příčinou rezistence na léčbu. Autoři tohoto sdělení zjišťovali výskyt SNP u pacientů s CML.

Metodika:

Vyšetřeno bylo celkem 911 vzorků periferní krve od pacientů s CML a léčebným selháním nebo suboptimální odpovědí na imatinib. Byla provedena kapalinová chromatografie a sekvenace jak fúzního genu bcr/abl, tak netranslokované alely abl a hodnocen výskyt bodových mutací.

Výsledky:

Ve 456 (50 %) ze všech 911 zpracovaných vzorků byla nalezena mutace fúzního genu bcr/abl, odhaleno bylo 83 různých mutací ovlivňujících 60 aminokyselin.

Sekvenací netranslokované alely abl byl v 94 % případů zjištěn nemutovaný typ (wild-type) a tedy získaná mutace bcr/abl, ve zbylých 6 % se jednalo o SNP alely abl (stejná mutace v alele abl jako ve fúzním genu bcr/abl).

Nejčastěji nalezené polymorfismy jsou uvedeny tabulce:

pozice	nukleotid	aminokyselina	výskyt
58758	A	T240T	1 (0,1 %)
58778	G	K247R	9 (1,0 %)
68708	G	F311V	2 (0,2 %)
68722	G	T315T	1 (0,1 %)
68736	G	Y320C	1 (0,1 %)
74901	G	E499E	73 (8,0 %)

Pozn.: výskyt méně než 1 % nesplňuje zcela klasickou definici polymorfismu

Data dále ukázala, že mutace nejsou přítomny v normálních alelách abl před jejich translokací do bcr/abl. Vznik těchto mutací se zdá být součástí přirozeného průběhu nemoci, především v souvislosti s pokročilostí onemocnění a jeho delším trváním.

Dle autorů je také třeba mít na paměti možný výskyt polymorfismu T315T, který může být některými metodami chybně označen za mutaci T315I.

Závěr:

Většina mutací fúzního genu bcr/abl jsou získané mutace. Je však třeba odlišit možné polymorfismy alely abl, které nejsou příčinou sekundární rezistence k tyrozinkinázovým inhibitorům a nevyžadují změnu léčebné strategie, pokud trvá léčebná odpověď.