

Molekulární analýza somatických a zárodečných mutací a morfologické aspekty neobvyklých variant maligních melanomů a melanocytárních lézí.

Východisko: Histopatologická diagnostika melanocytárních nádorů představuje jednu z největších výzev v patologii. V poslední době se ukazuje, že melanom není jediná jednotka, ale několik podskupin melanocytárních novotvarů, které se liší histopatologicky a klinicky. Mikroskopické hodnocení těchto lézí je založeno na detekci morfologických znaků, z nichž některé postrádají reprodukovatelnost. V posledních letech však došlo k výraznému zlepšení v diagnostice melanocytárních lézí díky rozvoji molekulárních diagnostických technik. V současné éře precizní medicíny je navíc snaha identifikovat molekulární biomarkery pro predikci prognózy.

Cíl: Primárním cílem našich projektů je současně provést molekulární analýzu vybraných melanocytárních lézí a normální tkáň pacienta, tak abychom analyzovali somatický molekulární profil neobvyklých melanocytárních novotvarů a současně “germline status” pacienta, ke zjištění genetických faktorů relevantních pro predikci prognózy, eventuelně indikaci terapie a rizika vzniku malignity.

Sekundárním cílem je provést molekulární a histologickou korelaci vzácných melanocytárních lézí a validovat tento přístup v klinické praxi.

Metodika: DNA a RNA vybraných melanocytárních nádorů byla analyzována metodou sekvenování nové generace (NGS) pomocí upraveného vlastního panelu pro solidní nádory FusionPlex ArcherDX (AST2) a panelu TruSight Tumor 170 (Illumina, San Diego, CA) přizpůsobeného pro melanocytární léze. Analýza byla provedena jak na nádorových tkáních, tak na krevních lymfocytech pacientů. Dále byla provedena FISH analýza genů souvisejících s melanomem, pomocí 4-genové proby 6p25 (RRB1, 11q13 (CCND1), 6p23 (MYB) and CEP6 a 3-genové proby CDKN2A), 8q24 (MYC), CEP9.

Výsledky: Výsledky našich studií jsou shrnuty do čtyř hlavních výzkumných projektů.

Závěr: Použití vlastního panelu pro analýzu DNA a RNA u morfologicky nejasných melanocytárních nádorů poskytuje genomická data, která lze využít k potvrzení diagnózy, prevenci příliš agresivní léčby, ke stratifikaci biologického rizika progresu a k nastavení specifické biologické léčby. Molekulární analýza nádorových a normálních tkáňových vzorků umožňuje identifikovat zárodečné mutace a nastavit specifický screening u členů rodiny. Správné morfologické hodnocení melanocytární léze pomůže nasměrovat nákladově efektivní molekulární analýzu.