

VYŠETŘOVÁNÍ MUTACÍ *c-kit* a *pdgfra* U GASTROINTESTINÁLNÍCH STROMÁLNÍCH NÁDORŮ K DOPLNĚNÍ INDIKACE TERAPIE IMATINIB MESYLÁTEM

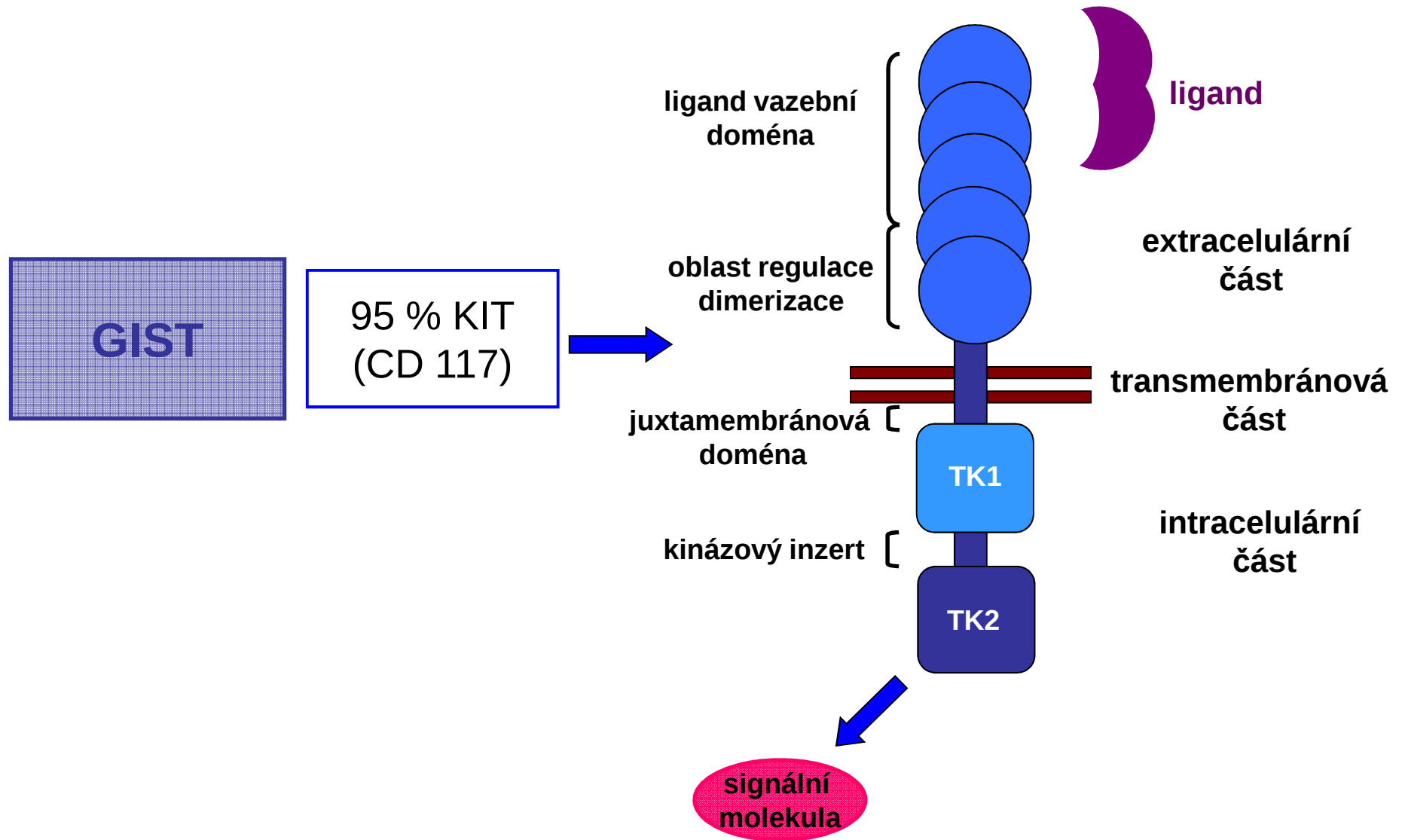
Augustiňáková Alena, Hliská Irena, Kalinová Markéta, Břízová Helena
Kodet Roman

*Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN Motol*

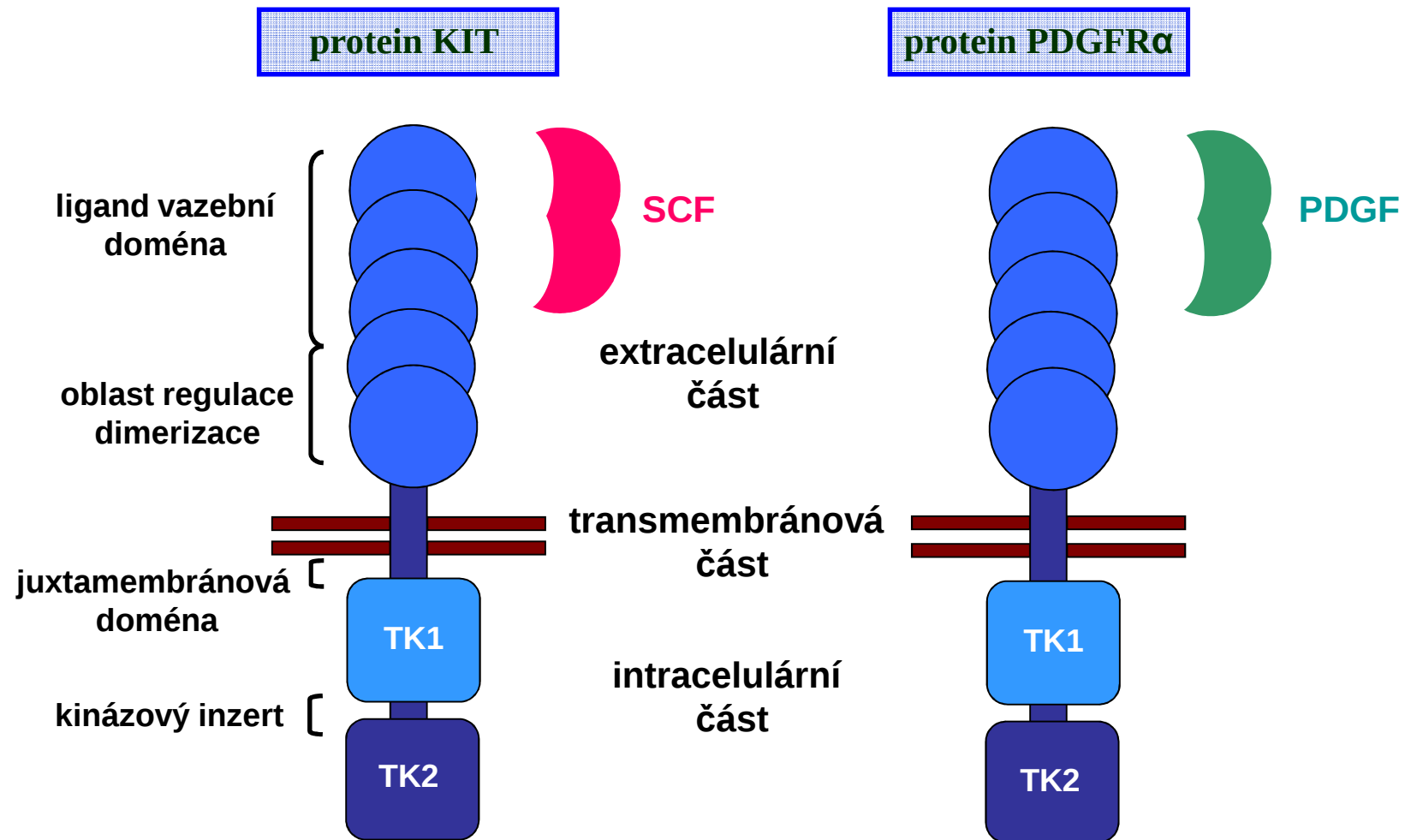
GIST

95 % KIT
(CD 117)

RECEPTOROVÁ TYROSINKINÁZA KIT

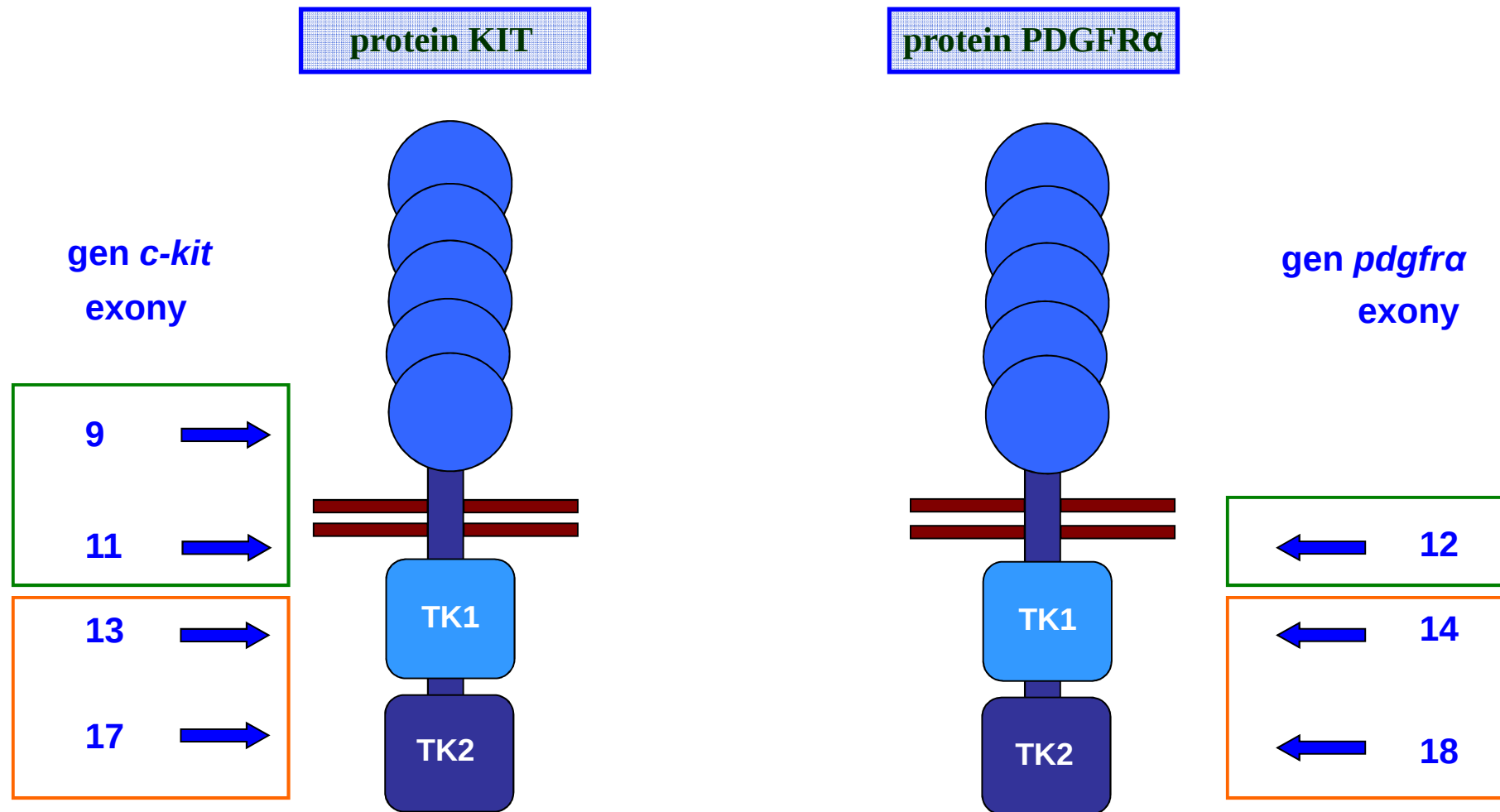


RECEPTOROVÉ TYROSINKINÁZY KIT a PDGFR α



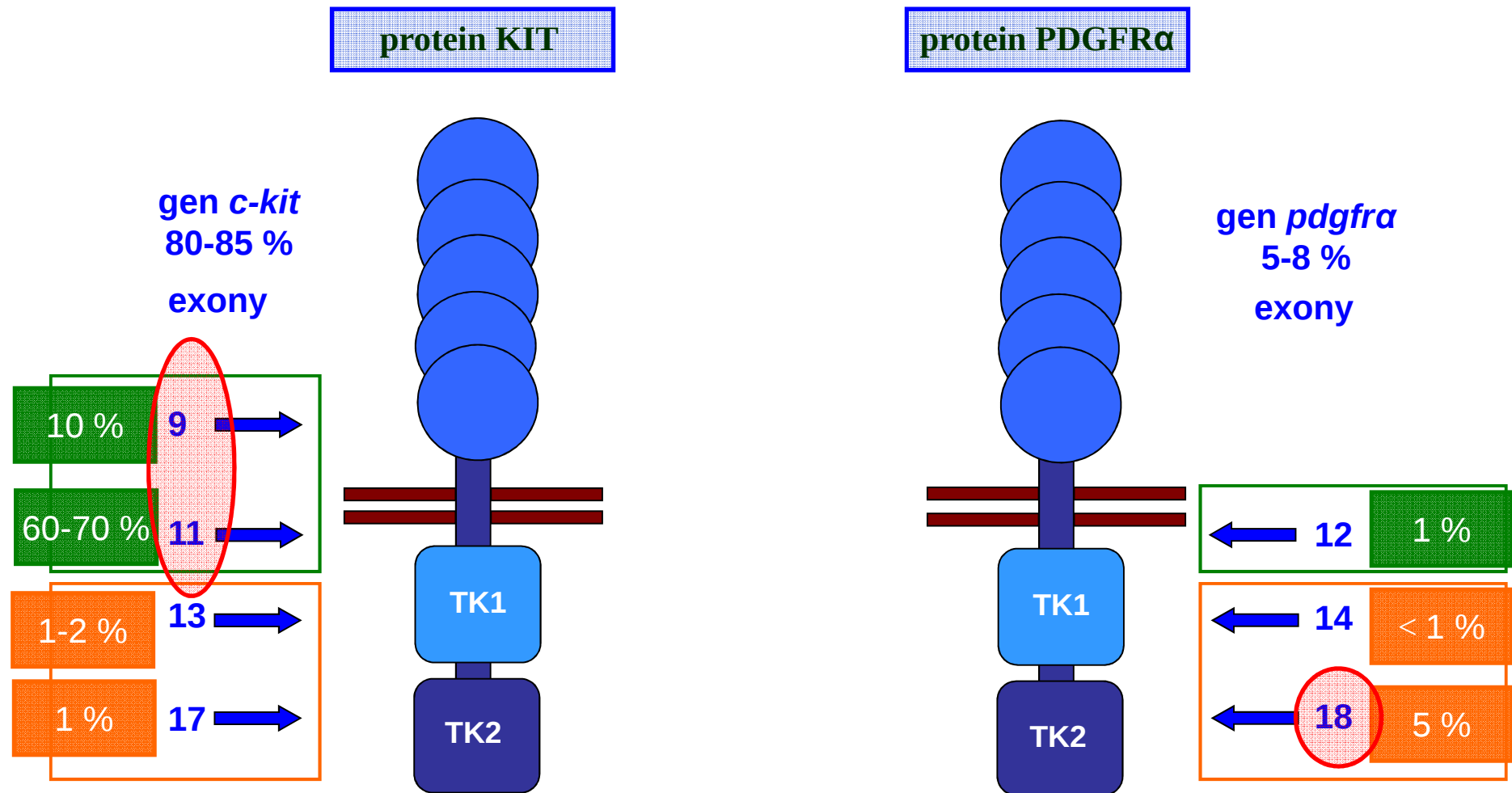
Rodina RTK III. (PDGFR): **KIT**, **PDGFR α** , PDGFR β , CSF1 a FLT3

RECEPTOROVÉ TYROSINKINÁZY KIT a PDGFR α



Rodina RTK III. (PDGFR): **KIT, PDGFR α , PDGFR β , CSF1 a FLT3**

RECEPTOROVÉ TYROSINKINÁZY KIT a PDGFR α



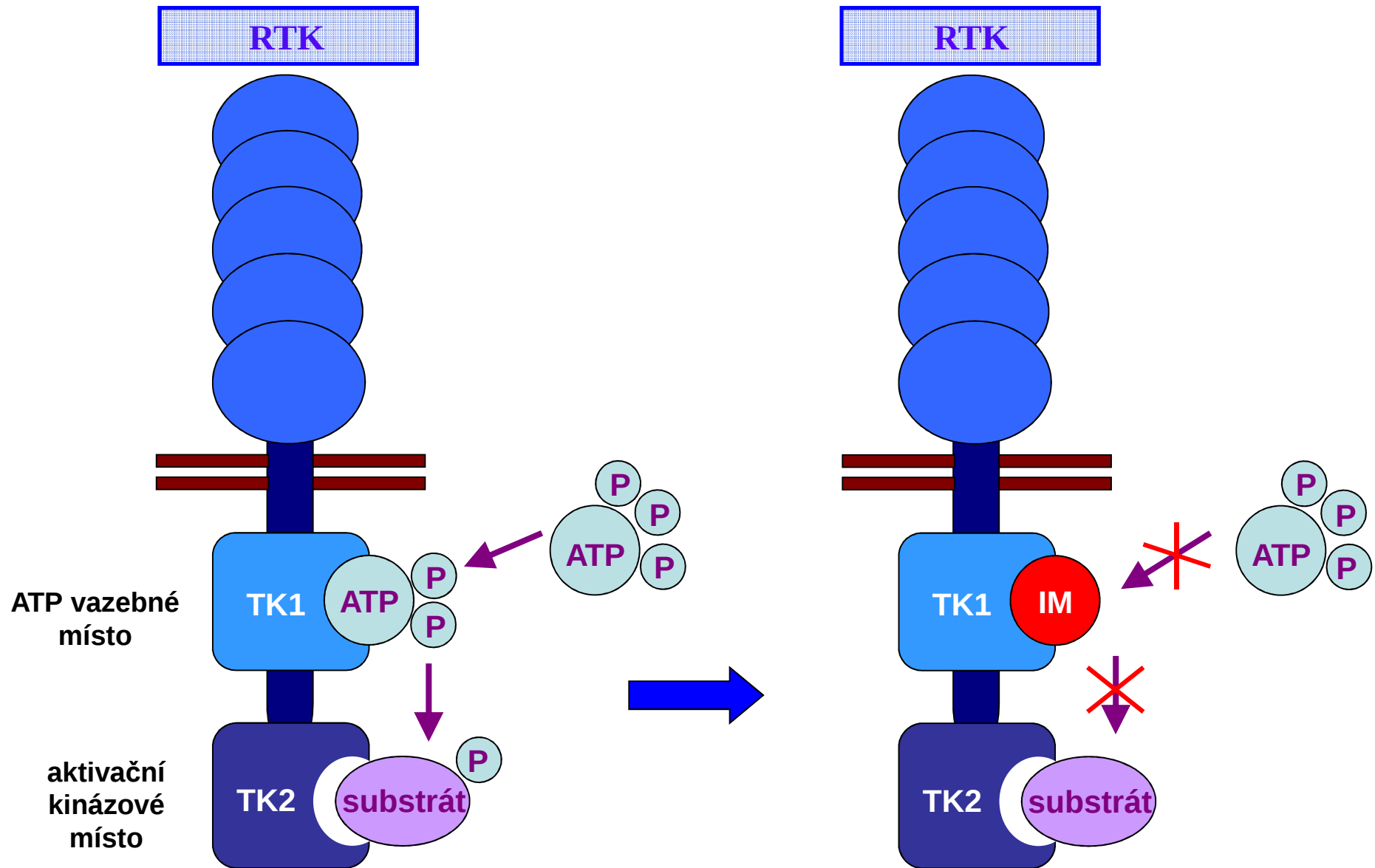
Rodina RTK III. (PDGFR): KIT, PDGFR α , PDGFR β , CSF1 a FLT3

VÝZNAM MOLEKULÁRNÍ ANALÝZY MUTACÍ u GIST

**1) POTVRZENÍ PATOMECHANIZMU VZNIKU GIST +
KOMPLEXNÍ DIAGNOSTIKA GIST**

2) POTVRZENÍ DIAGNÓZY GIST

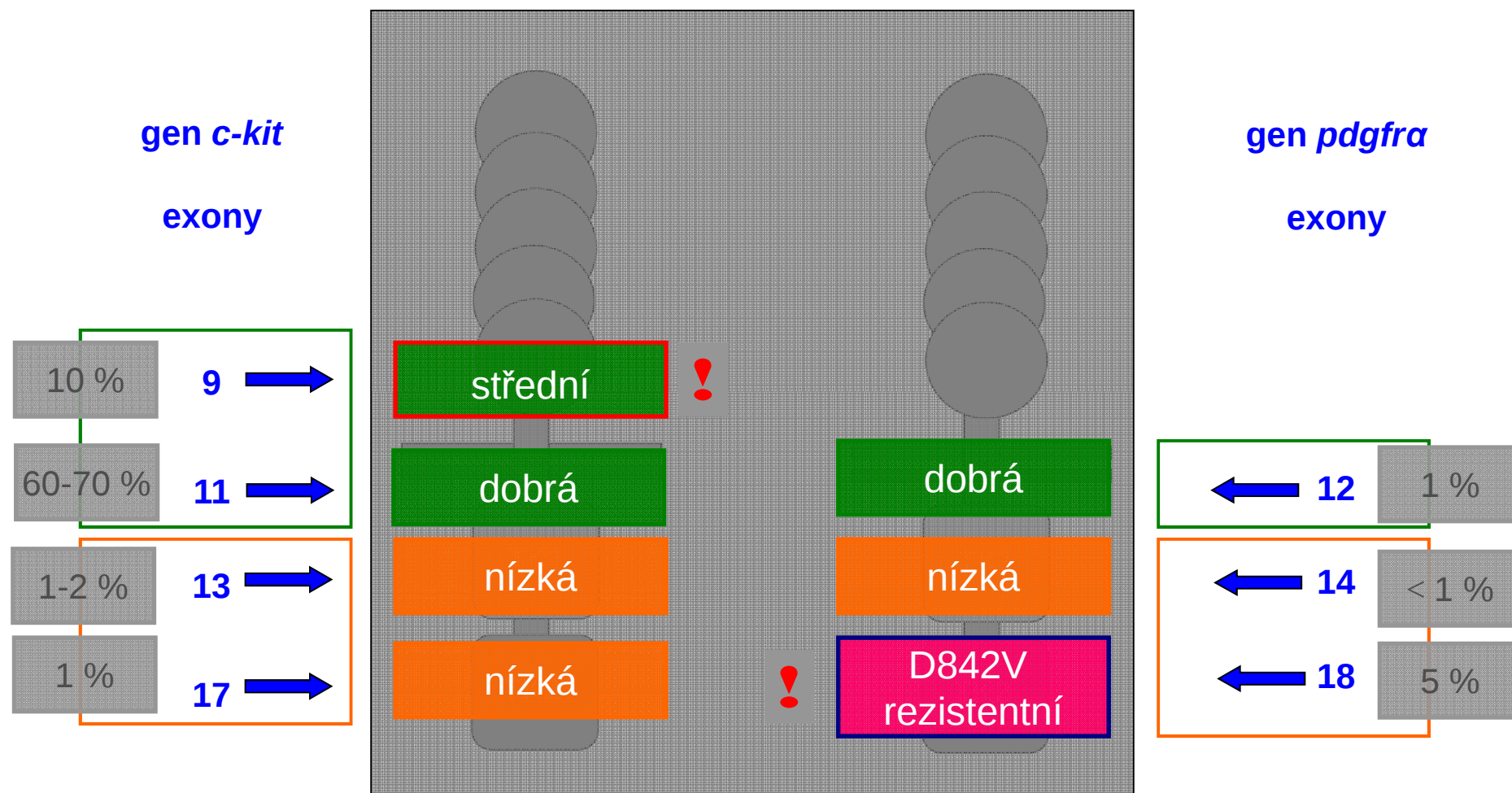
Mechanismus působení inhibitoru aktivovaných receptorových tyrosinkináz



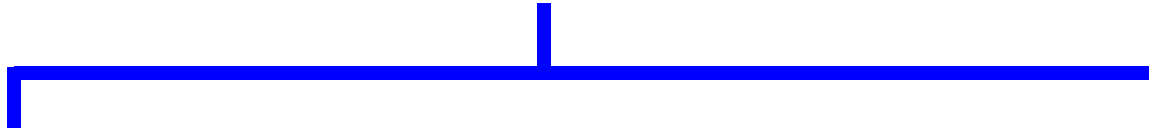
VÝZNAM MOLEKULÁRNÍ ANALÝZY MUTACÍ u GIST

- 1) POTVRZENÍ PATOMECHANIZMU VZNIKU GIST +
KOMPLEXNÍ DIAGNOSTIKA GIST
- 2) POTVRZENÍ DIAGNÓZY GIST
- 3) PŘEDPOVĚĎ ODPOVĚDI NÁDORU NA TERAPII IM
(SENZITIVITA/REZISTENCE)

PŘEHLED VÝSKYTU MUTACÍ A ODPOVĚDI NÁDORU NA CÍLENOU TERAPII IM



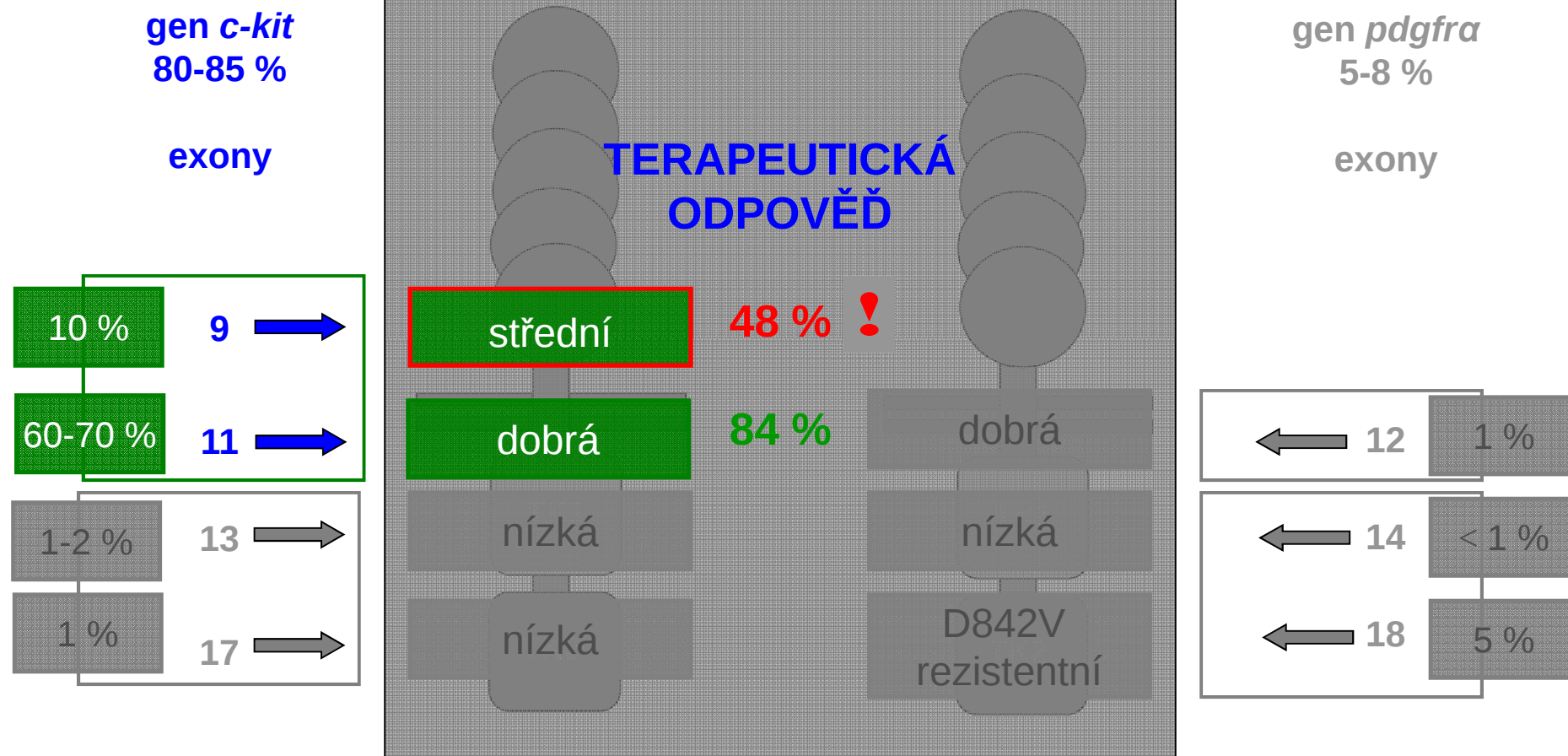
MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMY REZISTENCE NÁDORU NA IM



PRIMÁRNÍ REZISTENCE

- a) mutace **p.D842V** (*pdgfra*, exon 18)
- b) **nemutované geny** (*c-kit*, *pdgfra*)
- c) mutace: **exony 9, 13 a 17** (*c-kit*)
exony 14 a 18 (*pdgfra*)

PŘEHLED VÝSKYTU MUTACÍ A ODPOVĚDI NÁDORU NA CÍLENOU TERAPII IM



MOLEKULÁRNÍ MECHANIZMY REZISTENCE NÁDORU NA IM

PRIMÁRNÍ REZISTENCE

- a) mutace **p.D842V** (*pdgfra*, exon 18)
- b) **nemutované geny** (*c-kit*, *pdgfra*)
- c) mutace: **exony 9, 13 a 17** (*c-kit*)
exony 14 a 18 (*pdgfra*)

SEKUNDÁRNÍ REZISTENCE

- a) **sekundární mutace**
- b) **amplifikace genu *c-kit***
a **overexprese** proteinu **KIT**
- c) **aktivace jiných RTK**

VÝZNAM MOLEKULÁRNÍ ANALÝZY MUTACÍ u GIST

- 1) POTVRZENÍ PATOMECHANIZMU VZNIKU GIST + KOMPLEXNÍ DIAGNOSTIKA GIST
- 2) POTVRZENÍ DIAGNÓZY GIST
- 3) PŘEDPOVĚĎ ODPOVĚDI NÁDORU NA TERAPII IM (SENZITIVITA/REZISTENCE)
- 4) MOŽNOST OVLIVNĚNÍ TERAPEUTICKÉ DÁVKY (PŘÍTOMNOST PRIMÁRNÍ REZISTENCE)
- 5) PRŮKAZ SEKUNDÁRNÍCH MUTACÍ (VOLBA INHIBITORŮ RTK DALŠÍ GENERACE)

VÝZNAM MOLEKULÁRNÍ ANALÝZY MUTACÍ u GIST

- 1) POTVRZENÍ PATOMECHANIZMU VZNIKU GIST + KOMPLEXNÍ DIAGNOSTIKA GIST
- 2) POTVRZENÍ DIAGNÓZY GIST
- 3) PŘEDPOVĚĎ ODPOVĚDI NÁDORU NA TERAPII IM (SENZITIVITA/REZISTENCE)
- 4) MOŽNOST OVLIVNĚNÍ TERAPEUTICKÉ DÁVKY (PŘÍTOMNOST PRIMÁRNÍ REZISTENCE)
- 5) PRŮKAZ SEKUNDÁRNÍCH MUTACÍ (VOLBA INHIBITORŮ RTK DALŠÍ GENERACE)

DĚKUJI ZA POZORNOST