

Individuelle Genomdiagnostik für Hämatologie und Onkologie

INDIGHO



Individuelle
Genomdiagnostik
für Hämatologie
und Onkologie

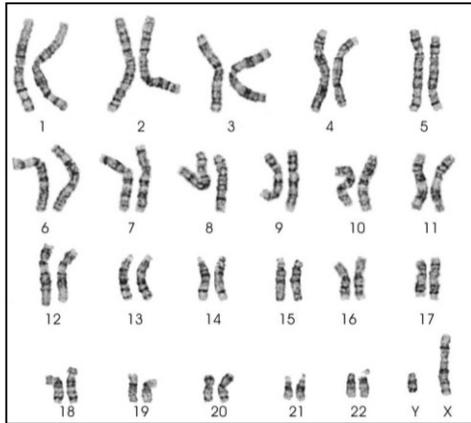
WAS KANN DAS INDIGHO-LABOR?

- Zellkultivierung
- Chromosomenanalyse
- „FISH-Analyse“
- Gezielte Anreicherung kranker Zellen (immunomagnetisch)
- Molekulargenetische Untersuchung einzelner Gene
- Molekulargenetische Untersuchung vieler Gene gleichzeitig (“Next Generation Sequencing = NGS“)
- <https://we.tl/t-4L2wrtelle> (Den Link zur Animation anklicken)

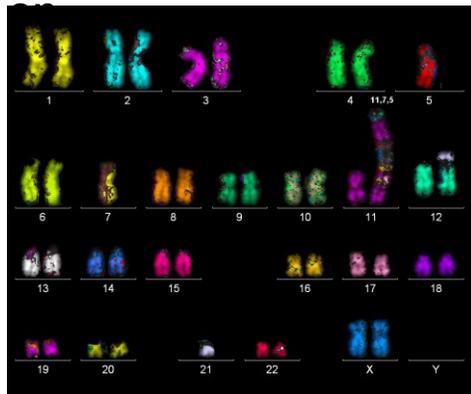
***TP53* – WÄCHTER DES GENOMS**



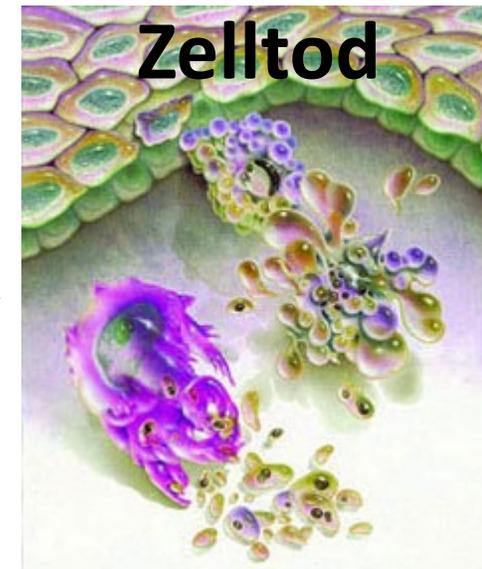
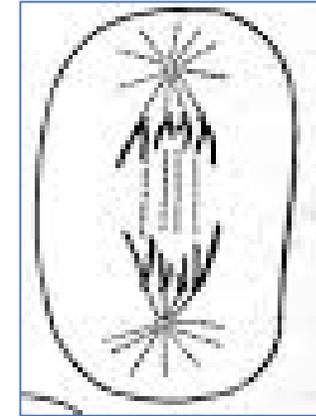
normale Chromosomen



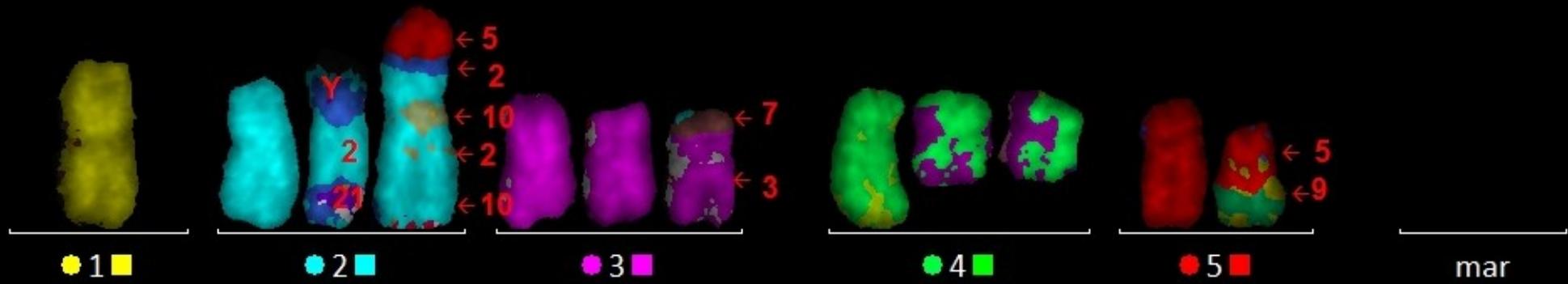
Komplexe Chromosom



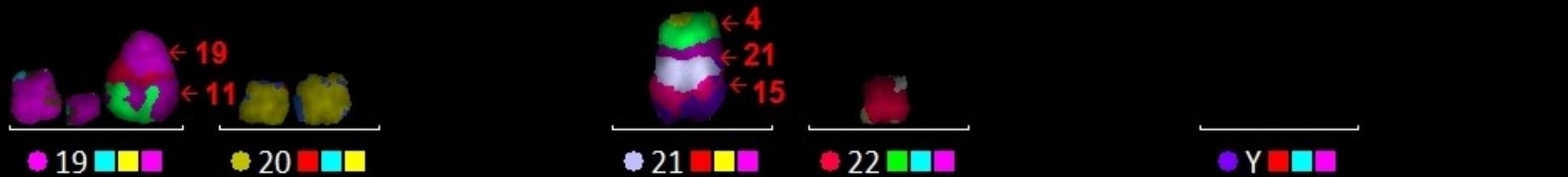
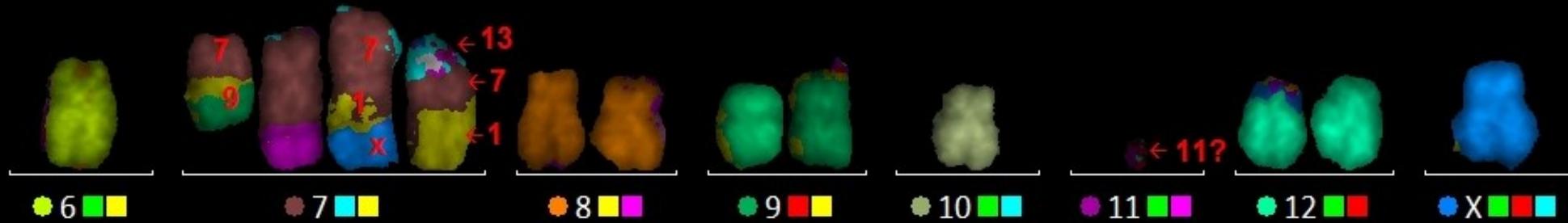
Zellteilung







Zellen mit komplexen Anomalien können sich ungehindert vermehren

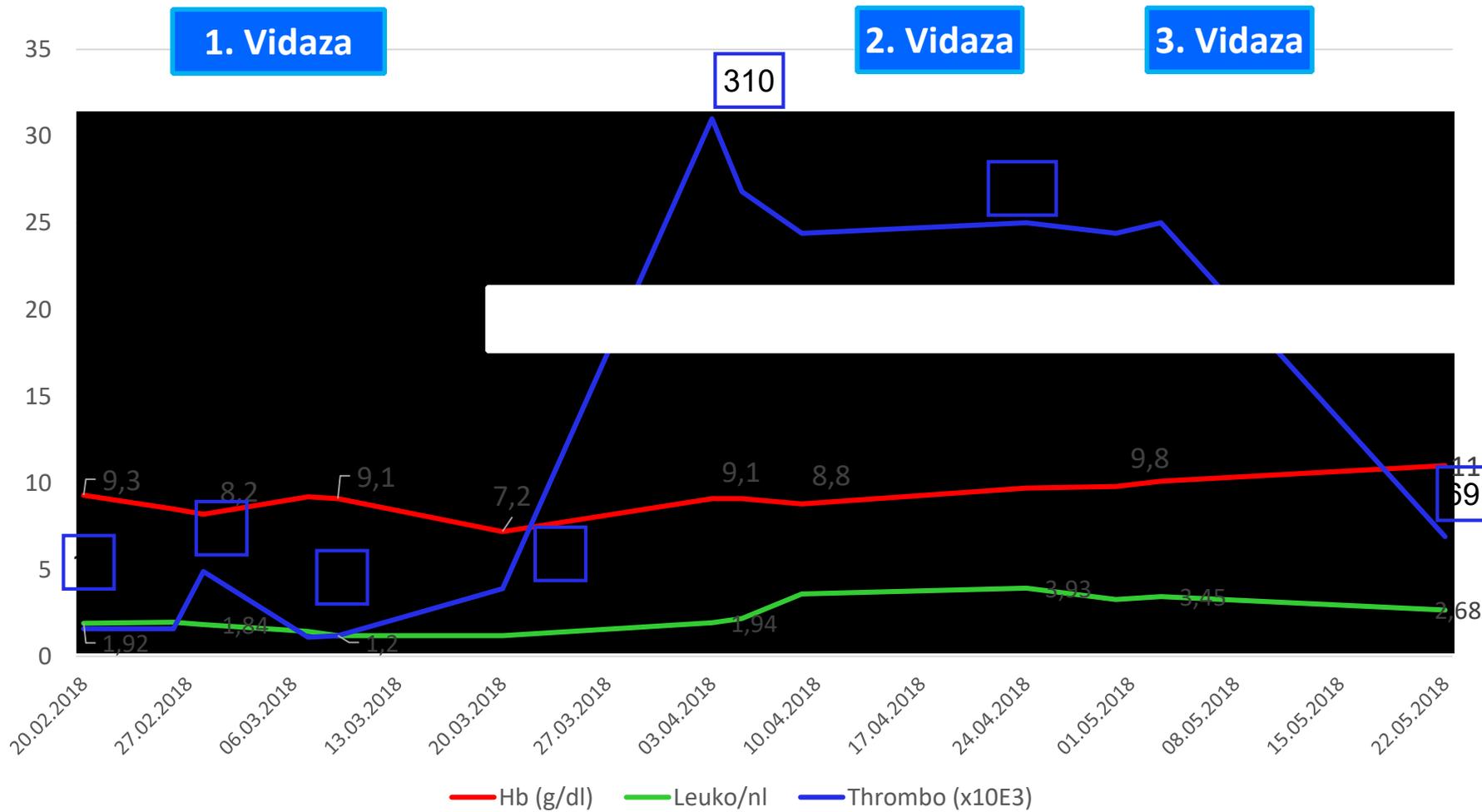


- ***TP53* MUTATIONEN**

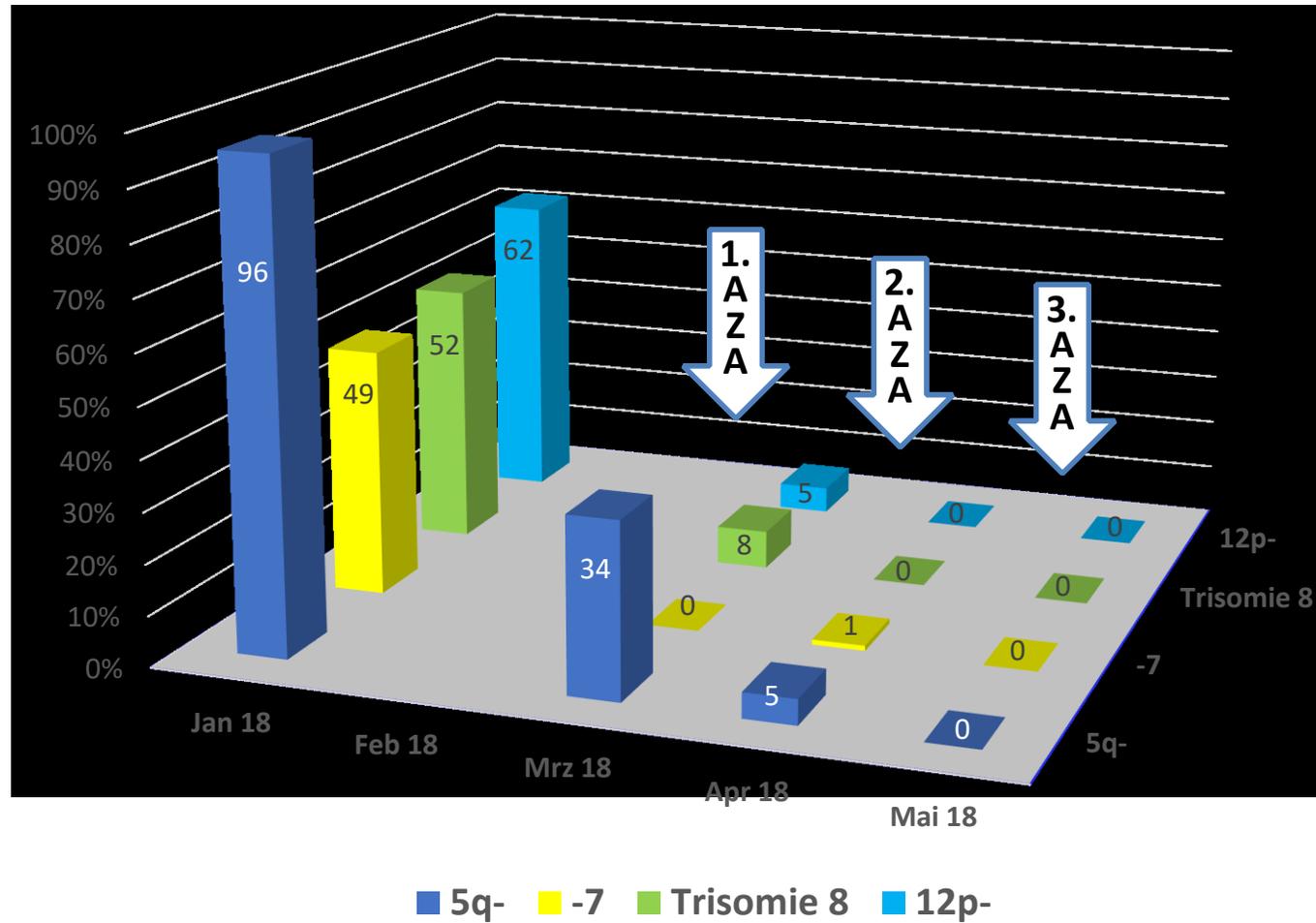
- MDS: 11% *TP53*-Mutationen
- ungünstige Prognose auch für allo SZT
- Eng verbnden mit komplexen Chromosomenanomalien
- Genet. Hochrisikomarker auch bei ALL, CML, CLL, Myelomen und NHL

Döhner H. et al., N Engl J Med (2015); Haase, D. et al. Blood (2005); Haase, D. et al., Leukemia (2019); Haferlach T. et al. Leukemia (2014); Lindsley, RC et al. N Engl J Med (2017); Papaemmanuil E. et al., Blood 2013; Papaemmanuil E. et al., N Engl J Med (2016); Schanz J., et al., JCO (2012)

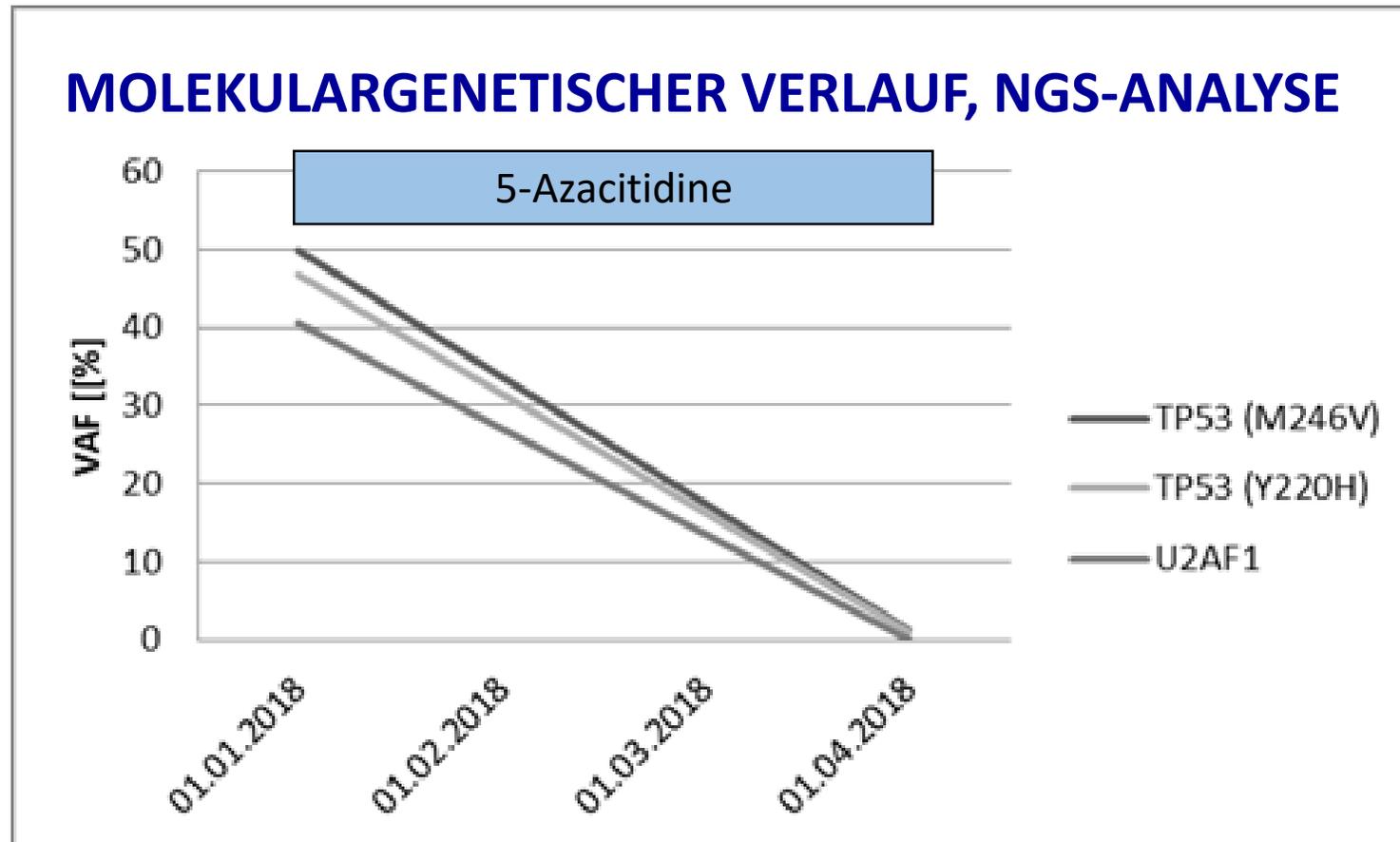
MDS MLD, 85 J. ZG: 5q-,-7,+8,12p-. MG, mut: *TP53* (2) (50%/47%), *U2AF1* (41%). IPSSR: 7
VERLAUF UNTER VIDAZA



ZYTOGENETISCHER VERLAUF UNTER VIDAZA (CD34-pB FISH)



MDS MLD, 85 J. ZG: 5q-,-7,+8,12p-. MG, mut: *TP53* (2) (50%/47%), *U2AF1* (41%). IPSSR: 7
VERLAUF UNTER VIDAZA



Der Silberstreif am Horizont

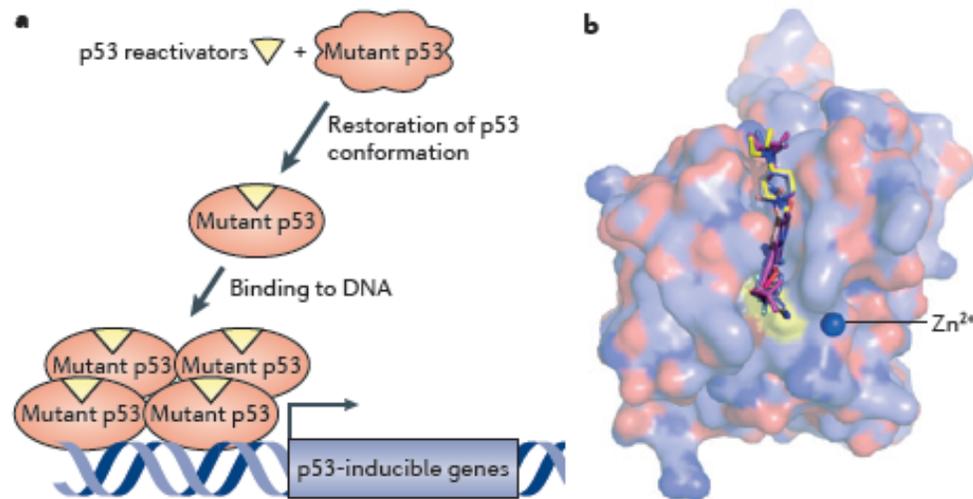


APR 246



APR-246 (PRIMA MET) stellt die normale Funktion von P53 wieder her

- Die meisten *TP53*-Genmutationen sind an ganz bestimmten Stellen des Gens
- Dadurch fällt das P53-Molekül zusammen und kann seine Wächter-Funktion nicht mehr erfüllen
- APR-246 setzt sich an die veränderten Stellen und richtet das P53 wieder auf, sodass es die Wächter-Funktionen wieder erfüllen kann
- In der Kombination mit Azacitidine zeigt sich eine besonders gute Wirksamkeit



Kongress der Amerikanischen Hämatologen, Dez. 2019

Targeted Therapie von TP53-Mutationen bei HR MDS und AML mit APR-246 (Abstr. 677)

Zusammenfassende Beurteilung (1 US und 1 französ. Studie)

- Sehr gute Übereinstimmung der beiden unabhängigen Studien mit 55 bzw. 53 Patienten
- ORR: 75 – 87%, CR: 53-56%
- Komplette zytogenetische und tiefe molekulare Remissionen bei einem Großteil der Pat. erreichbar obwohl fast alle komplexe Anomalien hatten
- Verbesserung des Überlebens zeichnet sich ab
- Phase III-Studie läuft an
- Sehr, sehr vielversprechende Substanz, die einen unmet medical need adressiert

Zusammenfassung

- Fast alle Patienten mit MDS haben Chromosomenveränderungen und/oder Genmutationen in ihren KM-Stammzellen
- Diese Veränderungen führen zu Störungen der Zellreifung, der normalen Zellfunktion und der Wachstumskontrolle von Zellen
- Der Nachweis von Chromosomenveränderungen oder Mutationen ist wichtig für die Diagnosestellung, die Klassifizierung, die Prognoseeinschätzung und die Therapieplanung
- Bei vielen Patienten treten Anomalien erst im Verlauf auf oder die Zahl der Anomalien nimmt im Verlauf zu
- Diese genetische Evolution zeigt immer ein Voranschreiten der Erkrankung an
- Deshalb müssen MDS auch im Verlauf genetisch überwacht werden. Dieses ist auch aus dem Blut möglich
- Neue Medikamente werden direkt gegen genetische Anomalien entwickelt (sog. targeted Therapie) und sind in Studien z.T. sehr vielversprechend

Auch beim MDS sind wir auf dem Weg zur personalisierten Medizin!