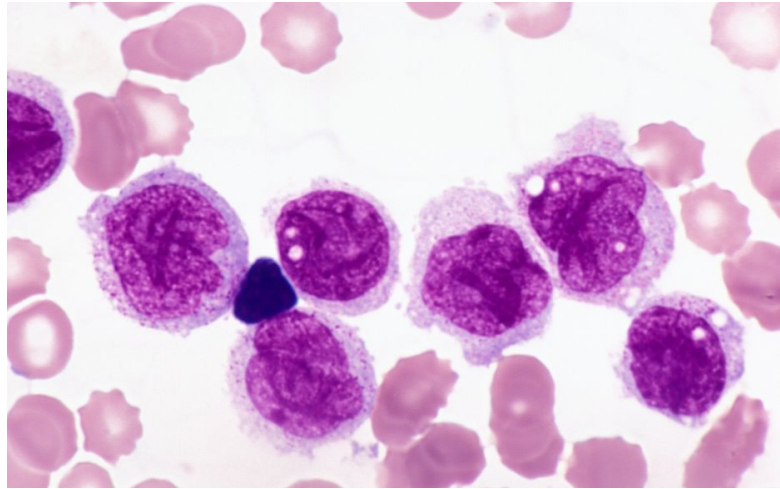


YKSILÖLLINEN SYÖVÄNHOITO ON JO TÄÄLLÄ - AKUUTIN LEUKEMIAN YKSILÖLLISTETTY HOITO



Mika Kontro

Sisätautien ja kliinisen hematologian el
HYKS Syöpäkeskus, hematologian linja ja Helsingin yliopisto



AKUUTTI LEUKEMIA

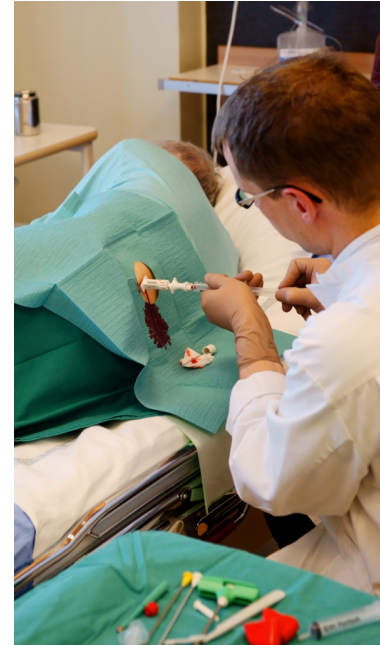
- Vertamuodostavasta kantasolusta kehittyvä veritauti
 - Leukemia aiheutuu kantasolun
 - Perimän muutoksista l. mutaatioista
 - Geenien poikkeavasta luennasta
- Hallitsevana piirteenä solujen kypsymishäiriö ja hallitsematon kasvu luuytimessä
 - Poikkeava solukko
 - Häiritsee luuytimen toimintaa
 - Voi tunkeutua muihin elimiin
- Pahanlaatuisten solujen erilaistumissuunnan perusteella voidaan jakaa
 - Akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML)
 - Akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (ALL)

Akuutin myeloosien leukemian diagnostiikka, hoito ja ennuste - 2017

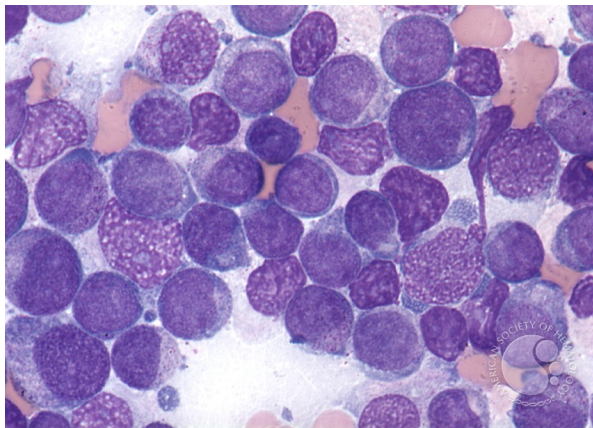
AML:n diagnostiikka 2017:

Luuydinaspiraatti:

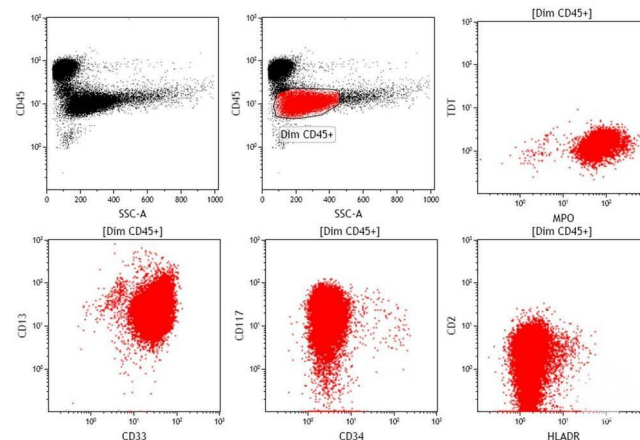
- Morfologia
- Virtaussytometria
- G-raita (tarv. FISH)
- *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*
- Fuusiogeeniseula



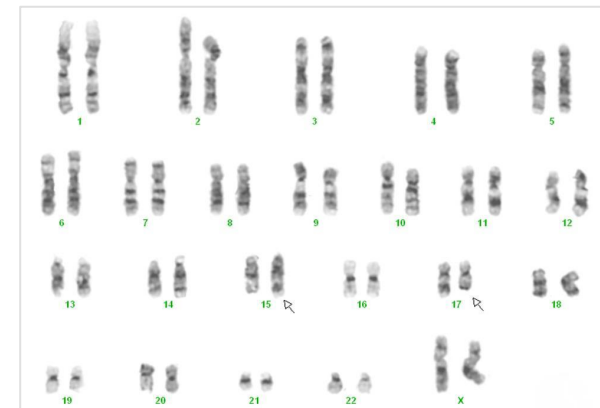
Kuva:FHRB



Maslak: AML with maturation. ASH Image Bank



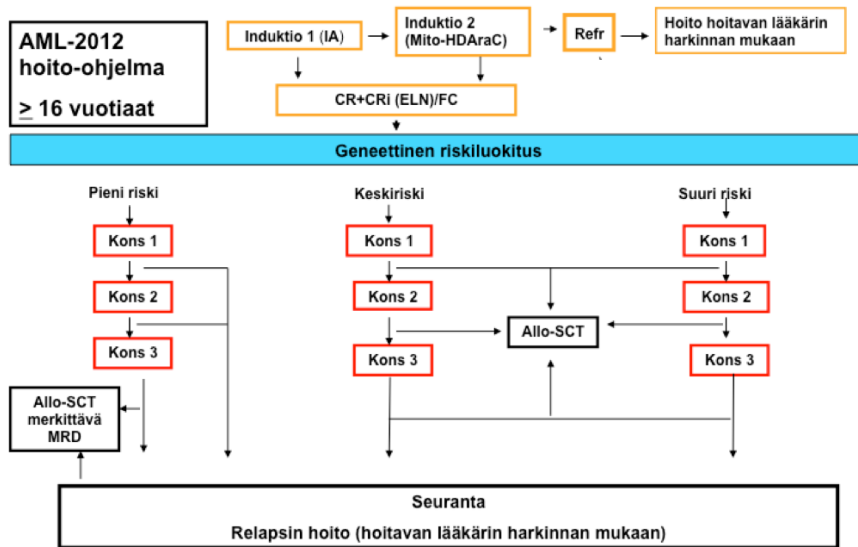
Wolniak, Courville: Acute promyelocytic leukemia. ASH Image Bank.



Courville, Raca t(15;17)(q22;q21). ASH Image Bank

AML:n hoito 2017

- Sytarabiini (AraC)
 - antimetaboliitti
- Antrasykliini
 - idarubisiini
 - topoisomeraasi-inhibittori

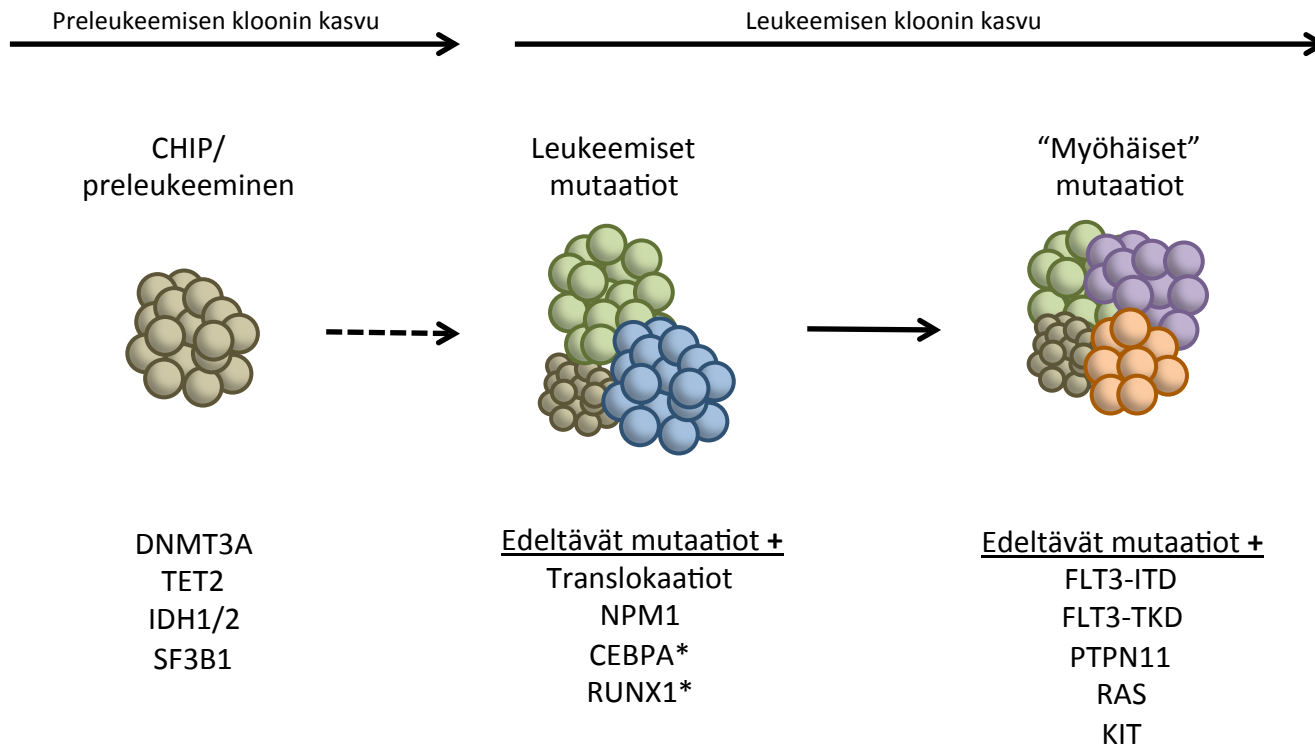


Suomen leukemiaryhmä. AML2012.

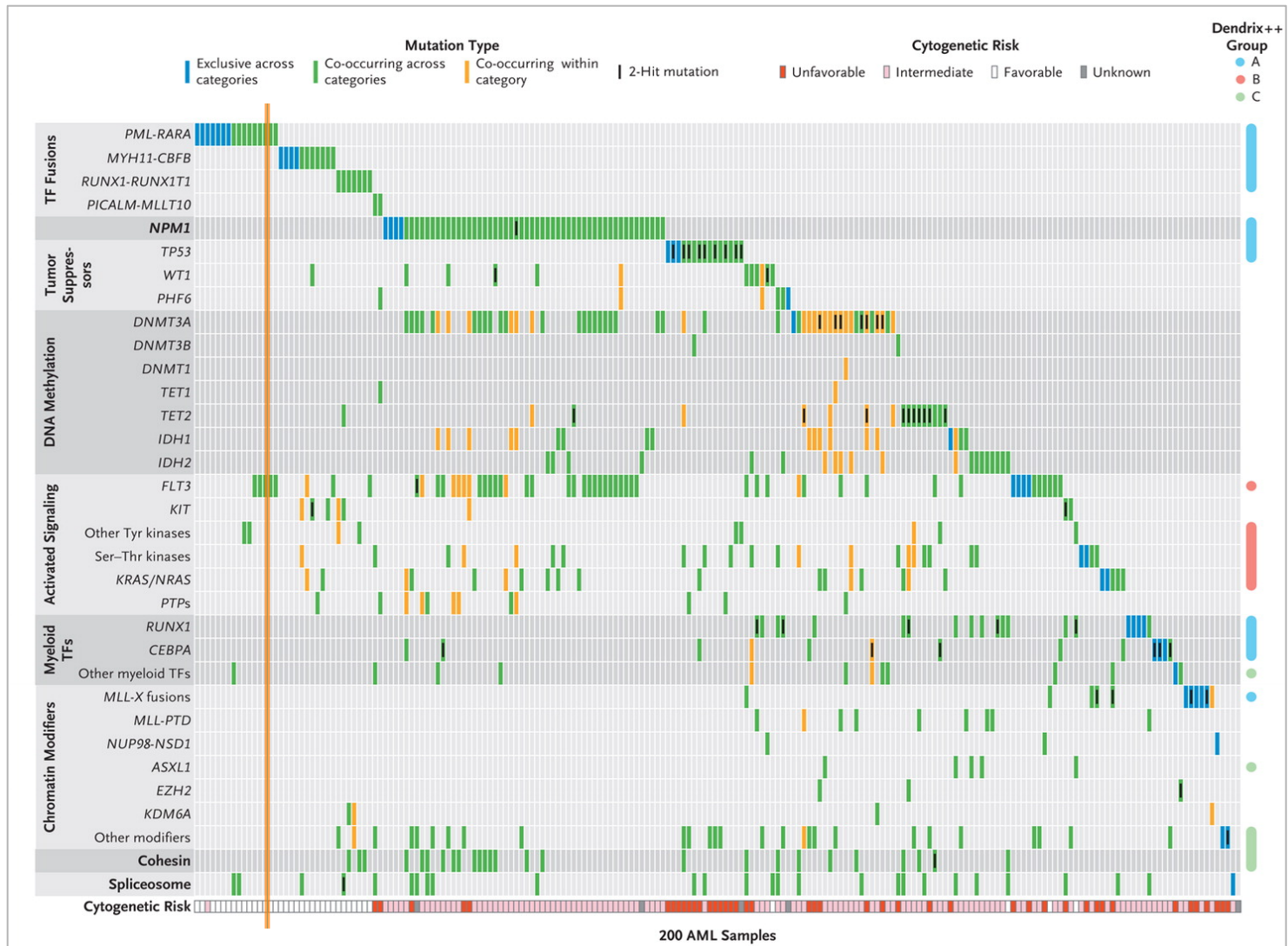


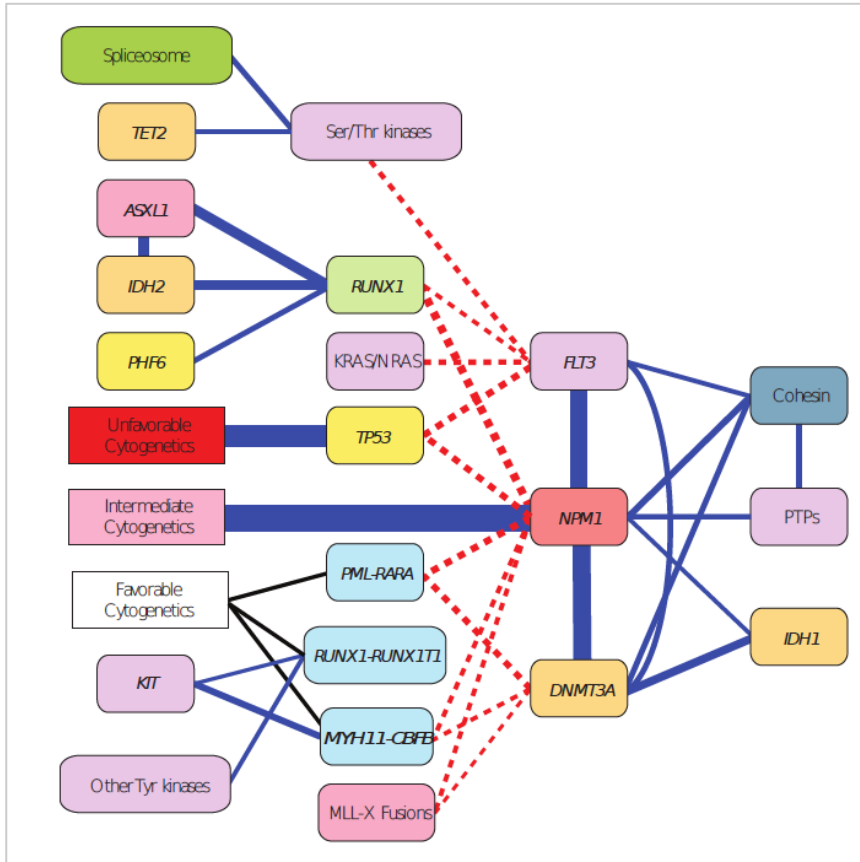
Kuva: Jouko Siro, FIMM

Syvenevä ymmärrys AML:n syntymekanismeista

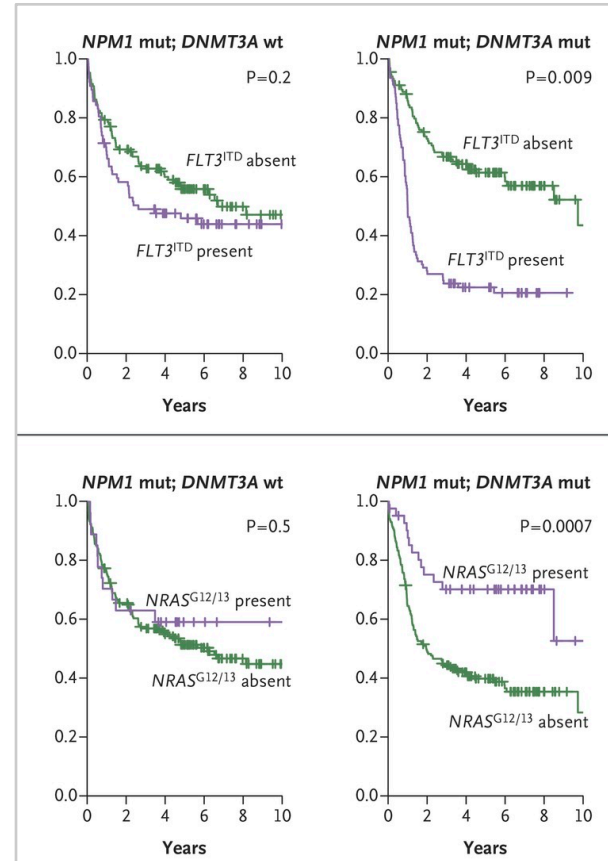


*ellei ituradassa



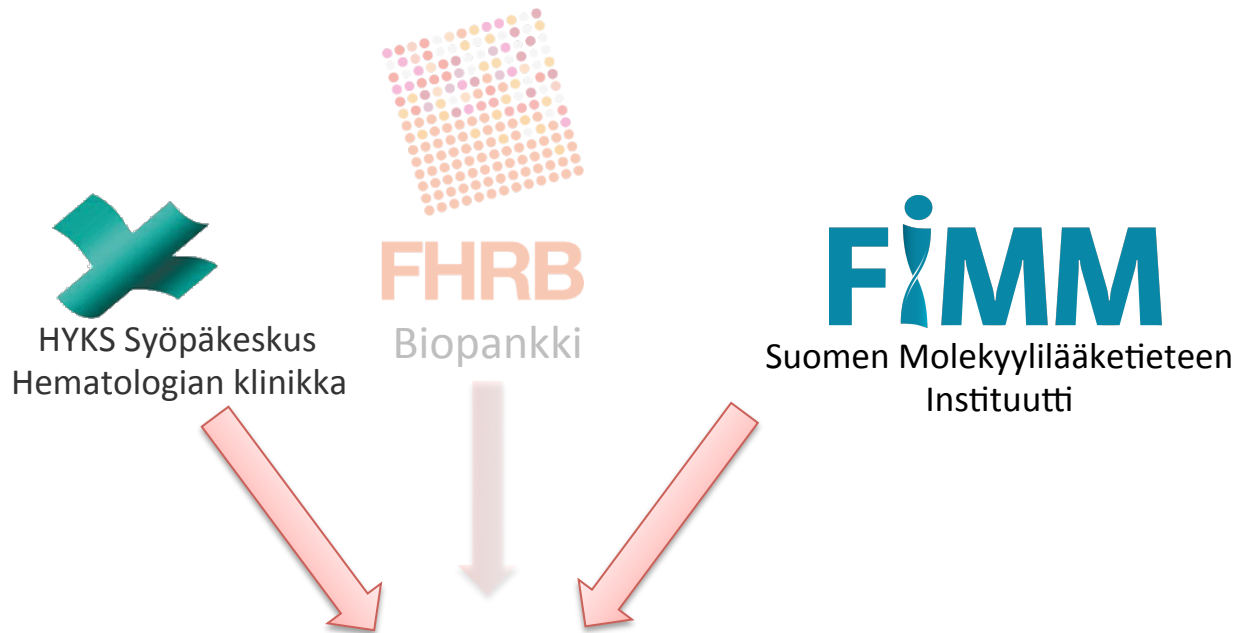


The Cancer Genome Atlas Research Network. N Engl J Med 2013.



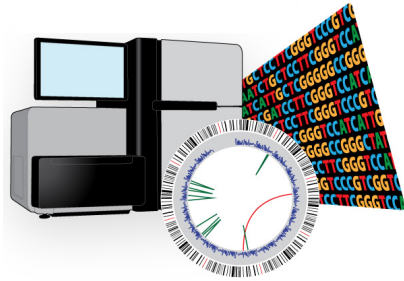
Papaemmanuil E et al. N Engl J Med 2016;374:2209-2221

PERSONALIZED MEDICINE HELSINKI -PROJEKTI



Personalized Medicine
project

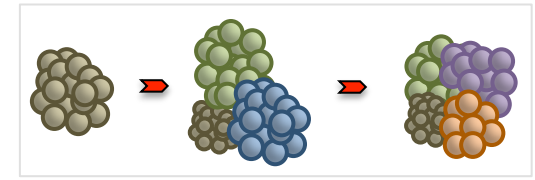
Eksomi- ja RNA-sekvensointi



Gene	Copy Number	Expression
CD34	1.0	1.0
CD38	1.0	1.0
CD45	1.0	1.0
CD56	1.0	1.0
CD71	1.0	1.0
CD90	1.0	1.0
CD117	1.0	1.0
CD133	1.0	1.0
CD138	1.0	1.0
CD146	1.0	1.0
CD166	1.0	1.0
CD184	1.0	1.0
CD200	1.0	1.0
CD22	1.0	1.0
CD24	1.0	1.0
CD26	1.0	1.0
CD30	1.0	1.0
CD33	1.0	1.0
CD36	1.0	1.0
CD44	1.0	1.0
CD47	1.0	1.0
CD54	1.0	1.0
CD59	1.0	1.0
CD63	1.0	1.0
CD66	1.0	1.0
CD70	1.0	1.0
CD73	1.0	1.0
CD74	1.0	1.0
CD77	1.0	1.0
CD81	1.0	1.0
CD84	1.0	1.0
CD86	1.0	1.0
CD95	1.0	1.0
CD97	1.0	1.0
CD101	1.0	1.0
CD104	1.0	1.0
CD105	1.0	1.0
CD106	1.0	1.0
CD108	1.0	1.0
CD109	1.0	1.0
CD110	1.0	1.0
CD112	1.0	1.0
CD113	1.0	1.0
CD114	1.0	1.0
CD115	1.0	1.0
CD116	1.0	1.0
CD117	1.0	1.0
CD118	1.0	1.0
CD119	1.0	1.0
CD120	1.0	1.0
CD121	1.0	1.0
CD122	1.0	1.0
CD123	1.0	1.0
CD124	1.0	1.0
CD125	1.0	1.0
CD126	1.0	1.0
CD127	1.0	1.0
CD128	1.0	1.0
CD129	1.0	1.0
CD130	1.0	1.0
CD131	1.0	1.0
CD132	1.0	1.0
CD133	1.0	1.0
CD134	1.0	1.0
CD135	1.0	1.0
CD136	1.0	1.0
CD137	1.0	1.0
CD138	1.0	1.0
CD139	1.0	1.0
CD140	1.0	1.0
CD141	1.0	1.0
CD142	1.0	1.0
CD143	1.0	1.0
CD144	1.0	1.0
CD145	1.0	1.0
CD146	1.0	1.0
CD147	1.0	1.0
CD148	1.0	1.0
CD149	1.0	1.0
CD150	1.0	1.0
CD151	1.0	1.0
CD152	1.0	1.0
CD153	1.0	1.0
CD154	1.0	1.0
CD155	1.0	1.0
CD156	1.0	1.0
CD157	1.0	1.0
CD158	1.0	1.0
CD159	1.0	1.0
CD160	1.0	1.0
CD161	1.0	1.0
CD162	1.0	1.0
CD163	1.0	1.0
CD164	1.0	1.0
CD165	1.0	1.0
CD166	1.0	1.0
CD167	1.0	1.0
CD168	1.0	1.0
CD169	1.0	1.0
CD170	1.0	1.0
CD171	1.0	1.0
CD172	1.0	1.0
CD173	1.0	1.0
CD174	1.0	1.0
CD175	1.0	1.0
CD176	1.0	1.0
CD177	1.0	1.0
CD178	1.0	1.0
CD179	1.0	1.0
CD180	1.0	1.0
CD181	1.0	1.0
CD182	1.0	1.0
CD183	1.0	1.0
CD184	1.0	1.0
CD185	1.0	1.0
CD186	1.0	1.0
CD187	1.0	1.0
CD188	1.0	1.0
CD189	1.0	1.0
CD190	1.0	1.0
CD191	1.0	1.0
CD192	1.0	1.0
CD193	1.0	1.0
CD194	1.0	1.0
CD195	1.0	1.0
CD196	1.0	1.0
CD197	1.0	1.0
CD198	1.0	1.0
CD199	1.0	1.0
CD200	1.0	1.0

Somaattiset mutaatiot
Kopiolukumuutokset
Fuusiogeenit
Geeniepressio

10-28 d



Potilaan taudin patofysiologia

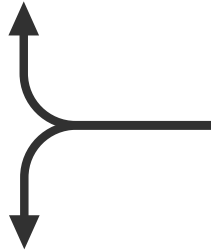


Lääkeherkkyyden ja
-resistenssin ymmärtäminen

Lääkkeiden uudet
käyttöaiheet

Uusien tautialaryhmien
tunnistaminen

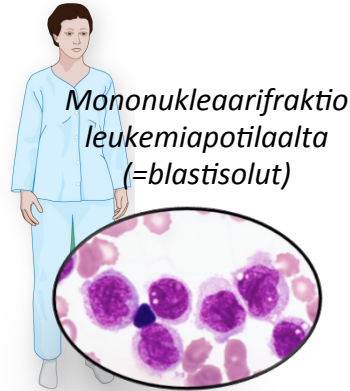
Vastetta ennakoivien
tekijöiden tunnistaminen



Diagnoosi

Relapsi

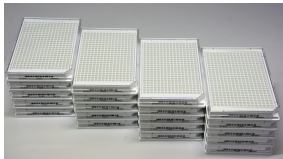
Refraktaari



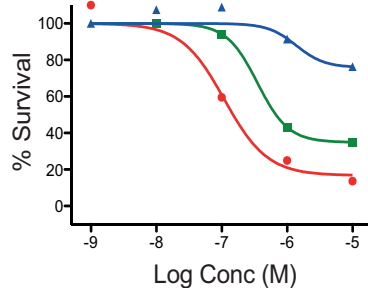
Mononukleaarifraktio
leukemiapotilaalta
(=blastisolut)

yksilöllistetty
hoito

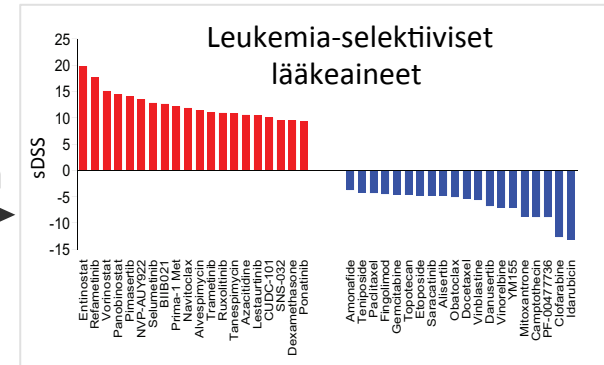
Automatisoitu 384-monikuoppalevy
lääkeherkkyytstudkimus
(525 lääkemolekyylille, 5 konsentraatiota)



Annosvaste kuvaajat
525 lääkemolekyylille



72 h



ESIMERKKI I:

HOIDON YKSILÖLLISTÄMINEN



Potilastapaus 1:NGS-profilointi

Eksomisekvensointi

- **FLT3-TKD** p.D836Y VAF 30 %
- **DNMT3A** p.R882H, VAF29%
- **NPM1-D**

RNA-sekvensointi

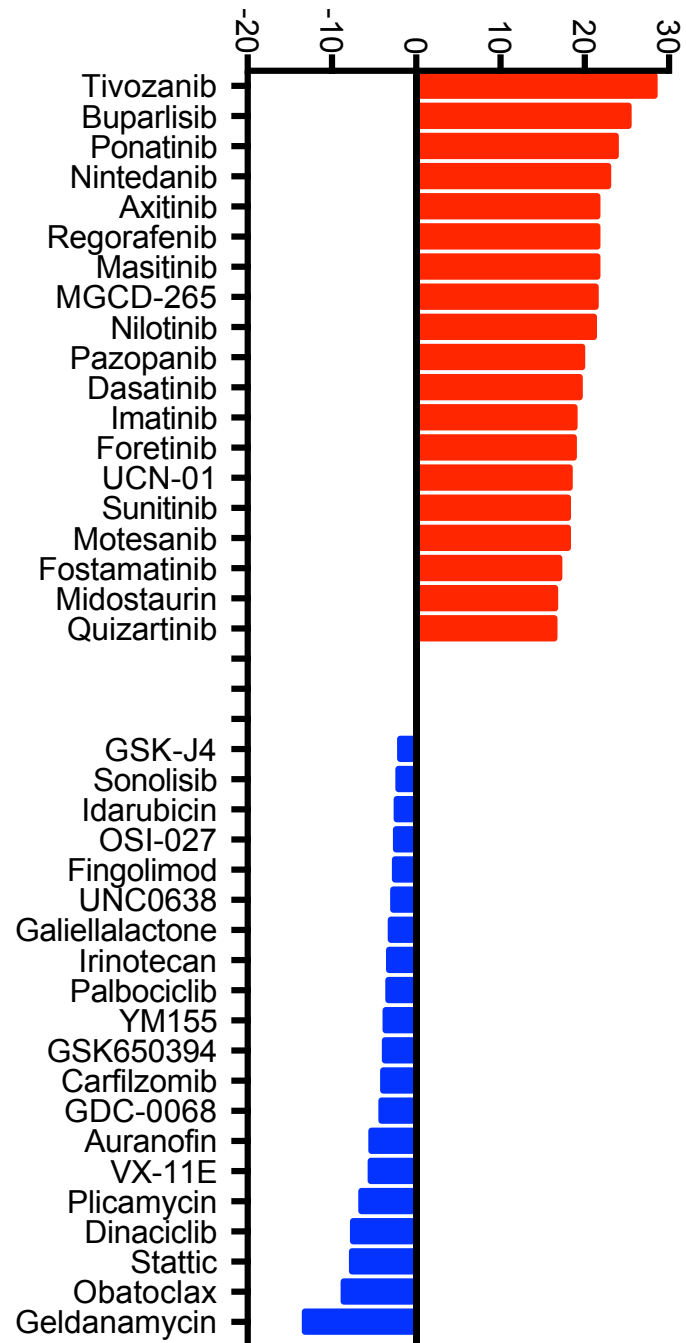
- **KIAA1509-PDGFRB** in
 - t(5;14)(q33;q32)
 - korreloi imatinibivasteeseen

Levine et al. KIAA1509 is a novel PDGFRB fusion partner in imatinib-responsive myeloproliferative disease associated with a t(5;14)(q33;q32).

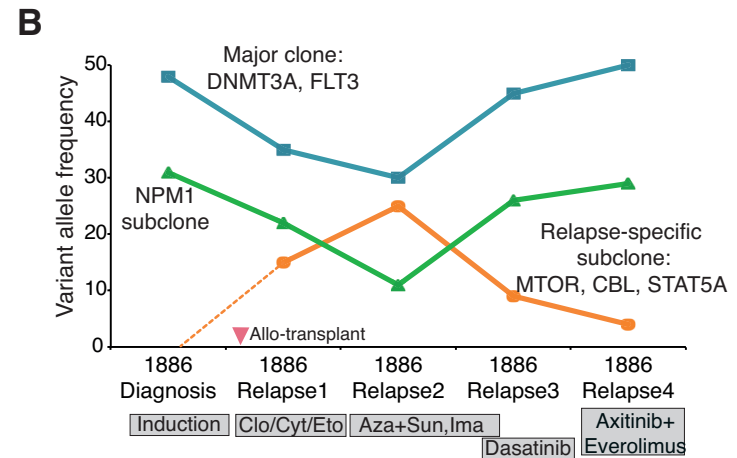
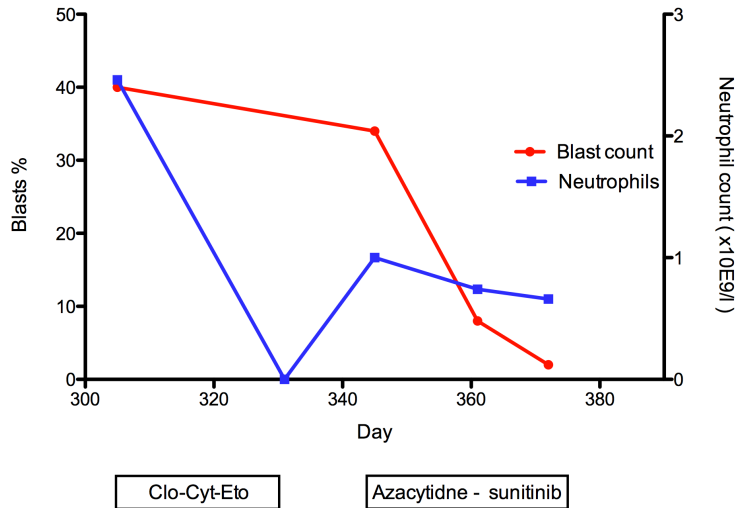
Leukemia. 2005 Jan;19(1):27-30.



Potilastapaus 1: *ex vivo* -lääkeherkkyys



Potilastapaus 1: hoitovaste



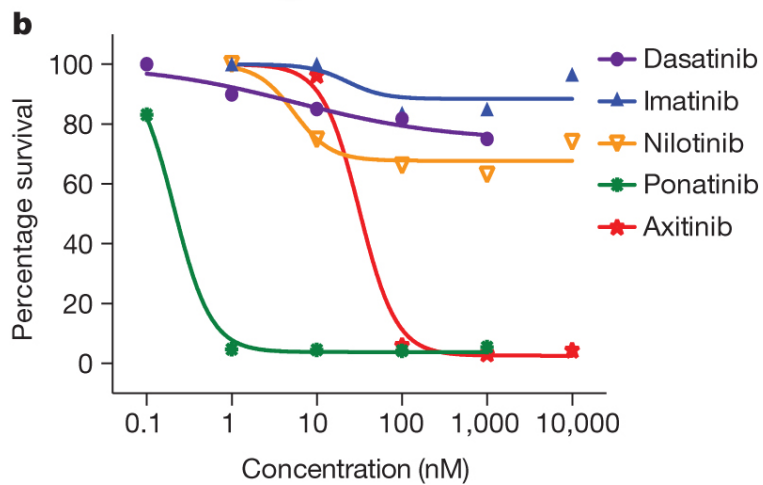
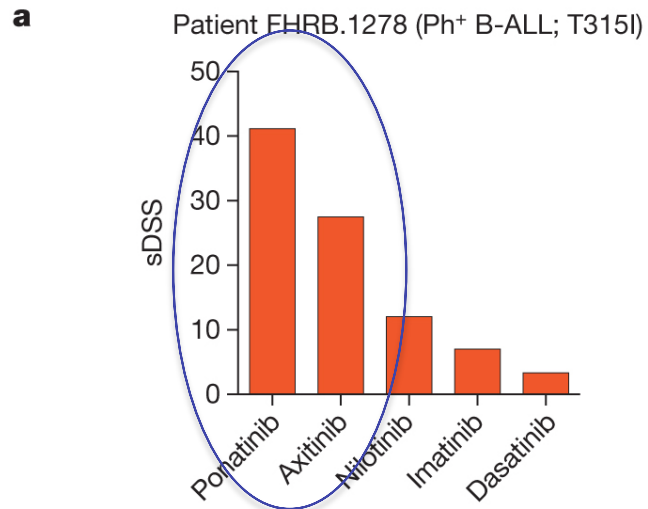
Gene	1886_Diagnosis		1886_Relapse1		1886_Relapse2	
	Frequency	Depth	Frequency	Depth	Frequency	Depth
NPM1	31.1%	11545	22.3%	3601	11.2%	9818
DNMT3A	48%	7422	33%	2381	28%	7496
FLT3	49%	34207	36%	24296	25%	31220
MTOR	0%	12626	15%	6175	21%	8543
CBL	0%	11126	16%	9302	23%	8315
STAT5A	0%	27238	14%	7469	22%	14783

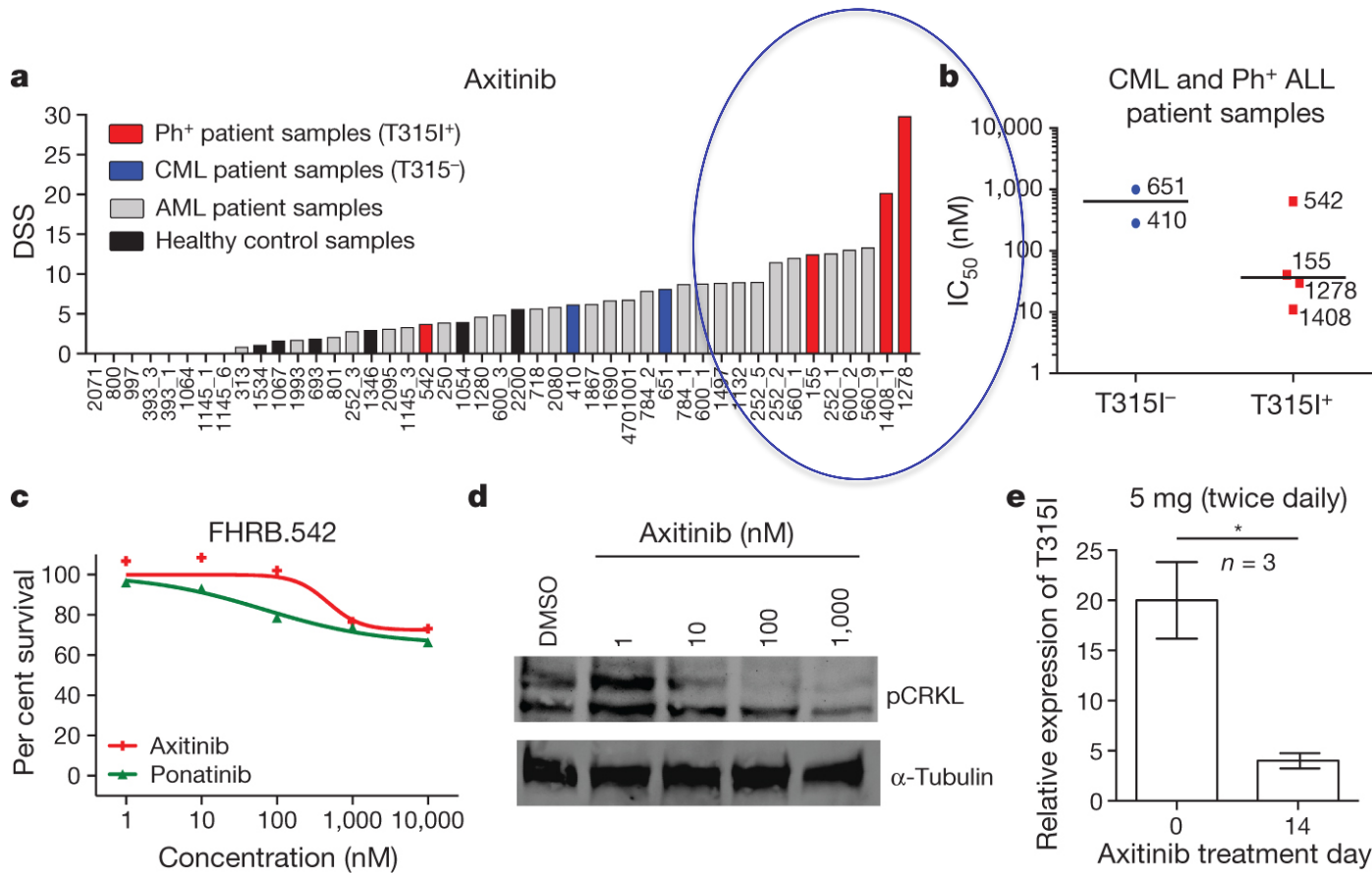
Gene	1886_Relapse3		1886_Relapse4	
	Frequency	Depth	Frequency	Depth
NPM1	26%	19628	29%	14184
DNMT3A	40%	1714	47%	2359
FLT3	43%	18141	48%	17022
MTOR	9%	5194	3%	5189
CBL	7.5%	11145	2.6%	9276
STAT5A	9%	13826	3%	11869

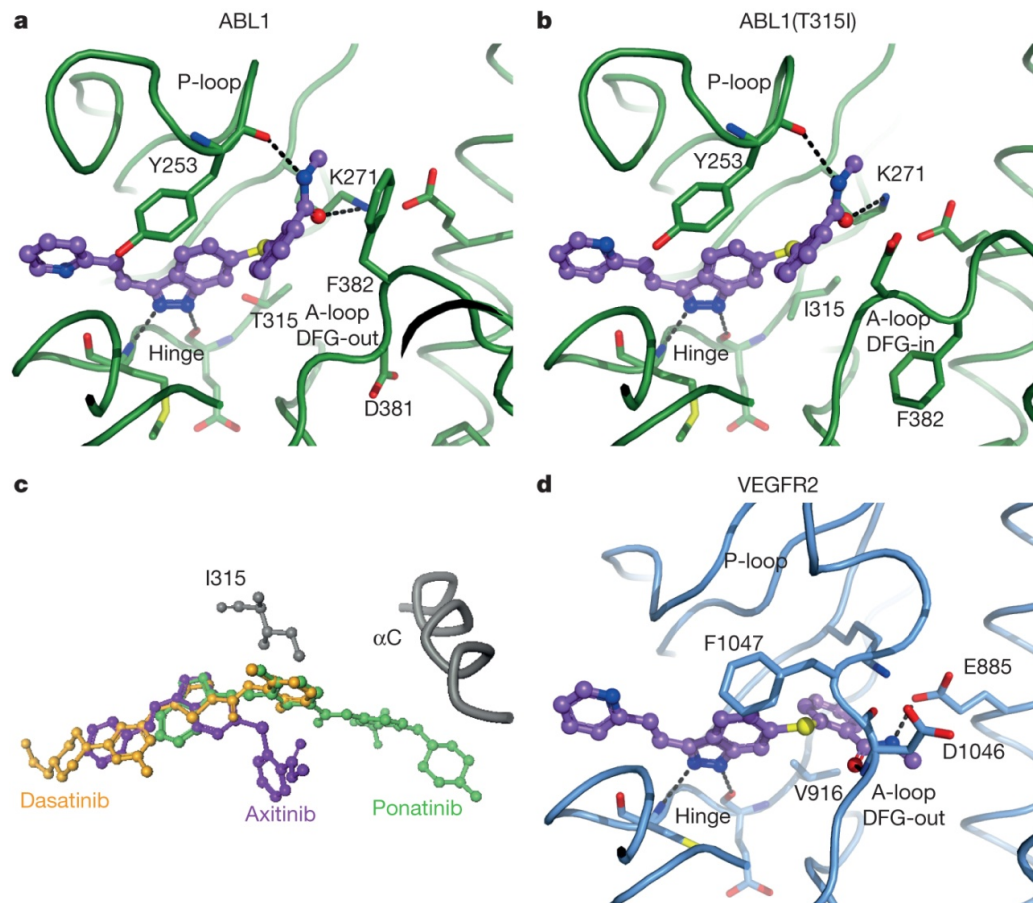
ESIMERKKI II:

UUSI INDIKAATIO KÄYTÖSSÄ OLEVALLE LÄÄKKEELLE







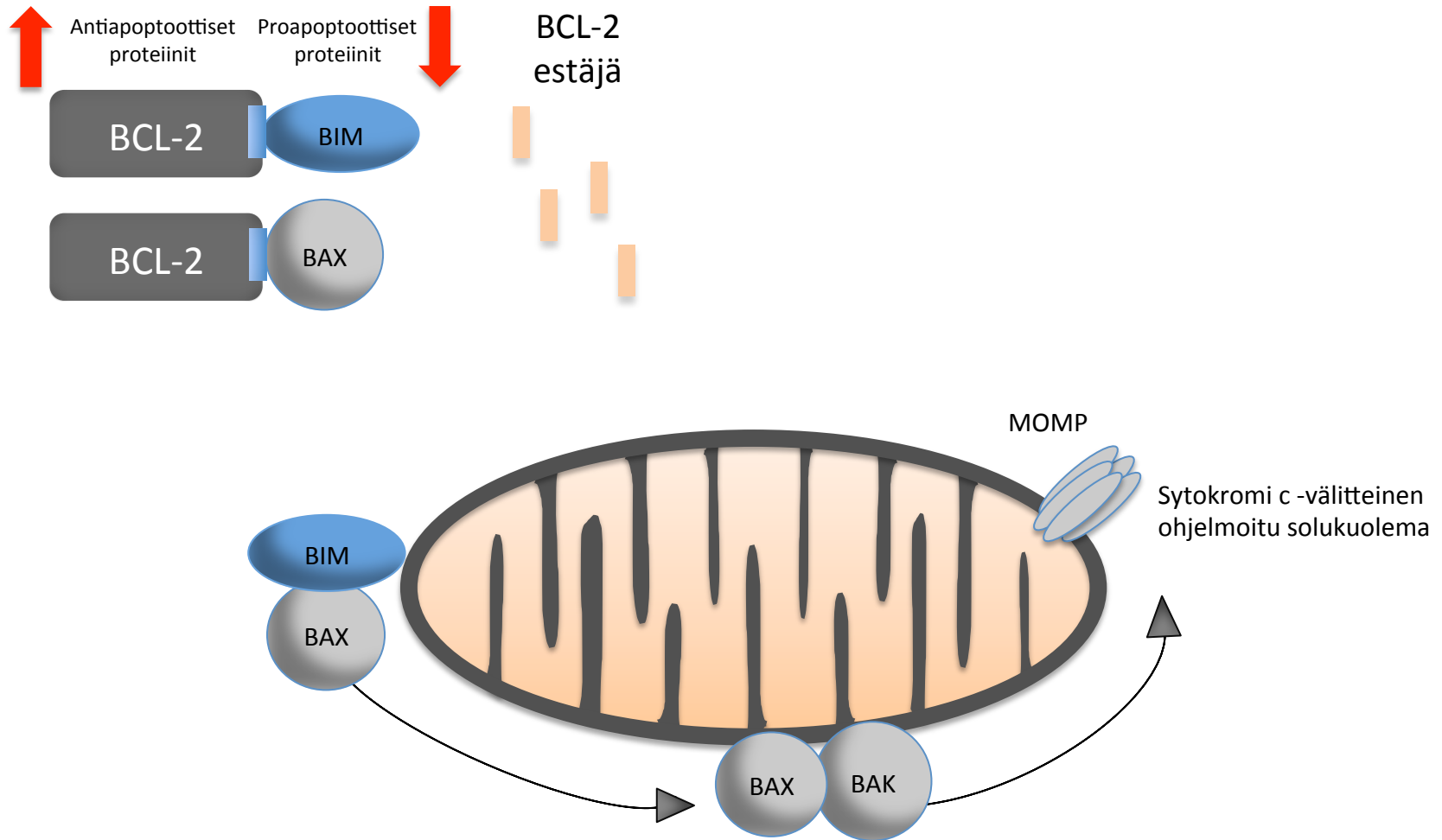


ESIMERKKI III:

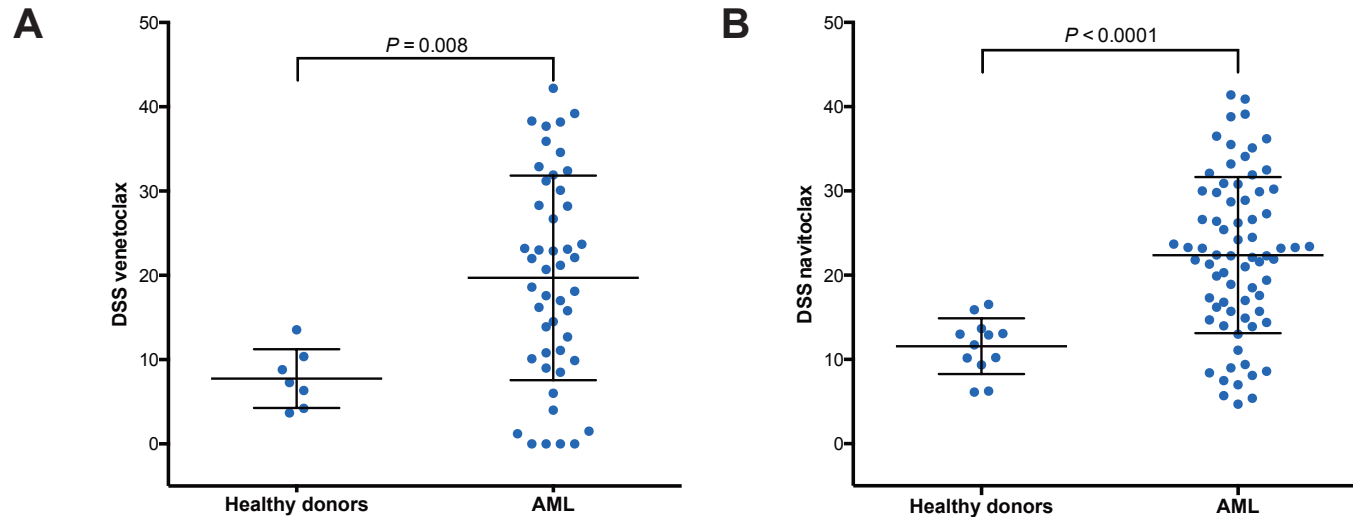
UUSIEN LÄÄKKEIDEN VASTETTA ENNAKOIVAT BIOMARKKERIT



BCL-2-estäjät herkistävät syöpäsolun ohjelmoidulle solukuolemalle (apoptoosille)



Terveiden kontrollien ja AML-potilaiden vasteet BCL-2-estäjille

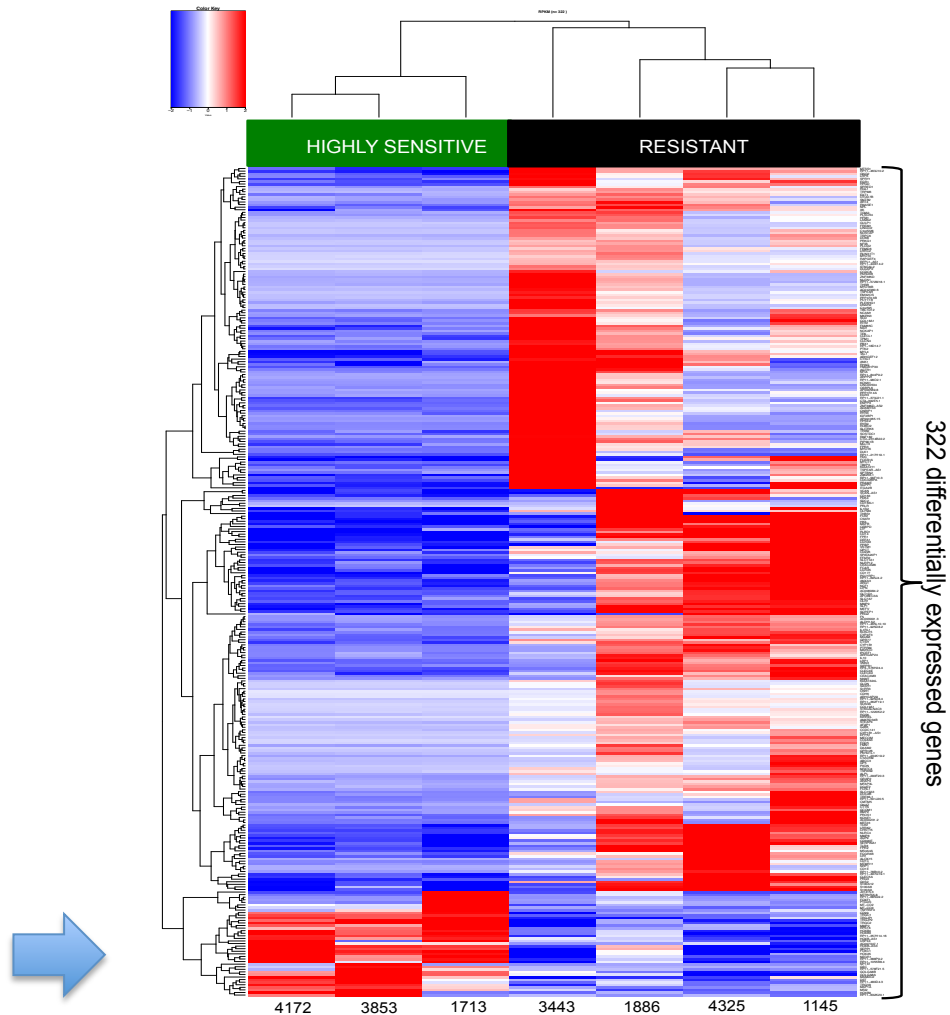


		HIGHLY SENSITIVE															INTERMEDIATE															RESISTANT																	
		1690_2	3853_2	1145_3	4388_2	4172_2	4701001_1	2080_1	1064_1	2791_2	2095_1	4361_2	718_1	3932_2	1867_1	4374_2	1686_2	4347_2	3660_3	370_2	1216_2	1993_2	393_3	600_2	800_1	1280_2	784_2	1886_8	4453_2	600_3	3822_2	784_1	560_9	706_2	252_1	4543_2	3667_2	560_1	4021_2	3443_6	4416_2	4325_2	3443_3	250_1	1886_6	4701004_2	1064_5	1399_2	4401_2
		29.1	26.4	24.3	23.7	21.4	23.7	21.5	20.8	18.9	18.2	18.1	16.9	16.9	16.5	16.1	14.9	13.8	13.7	13.6	13.4	13.2	11.6	11.6	11.6	11.4	10.6	10.0	8.8	8.2	7.9	7.6	6.5	8.5	5.3	4.5	4.0	3.9	3.3	3.1	1.1	-1.7	-2.4	-3.2	-3.3	-4.2	-4.7	-7.0	
sDSS Navitoclax		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg	
sDSS Venetoclax		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg	
Secondary		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No		No	
Risk class (diagnosis)		Int		Adv		Low		N/A		Adv		Adv		Int		Int		Int		Int		Adv		Adv		Int		Adv		Int		Int		Low		Low		Adv		Int		Int		Int		Int			
Disease state		Dg		Rel		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg		Dg			
Karyotype		CN		High		Mono		CN		N/A		Comp		High		CN		CN		CN		Mono		Mono		Mono		High		Low		High		CN		CN		CN		High		Mono		CN		Mono		CN	
TF FUSION		MYH11:CBF																																															
DEK:NUP214																																																	
NPM1																																																	
TUMOR SUPPRESSORS		TP53																																															
		WT1																																															
		PHF6																																															
DNA METHYLATION		DNMT3A																																															
		IDH1																																															
		IDH2																																															
		TET2																																															
		TET1																																															
ACTIVATED SIGNALING		FLT3																																															
		KRAS																																															
		NRAS																																															
		PTPN11																																															
		Other TYR kinase																																															
		SER-THR kinase																																															
		PDGFR																																															
MYELOID TF		RUN1																																															
		IKZF1																																															
		MYC																																															
CHROMATIN MODIFIERS		NUP98-NSD1																																															
		ASK1L3																																															
		MLL-X																																															
		Other																																															
COHESIN																																																	
SPLICEOSOME																																																	

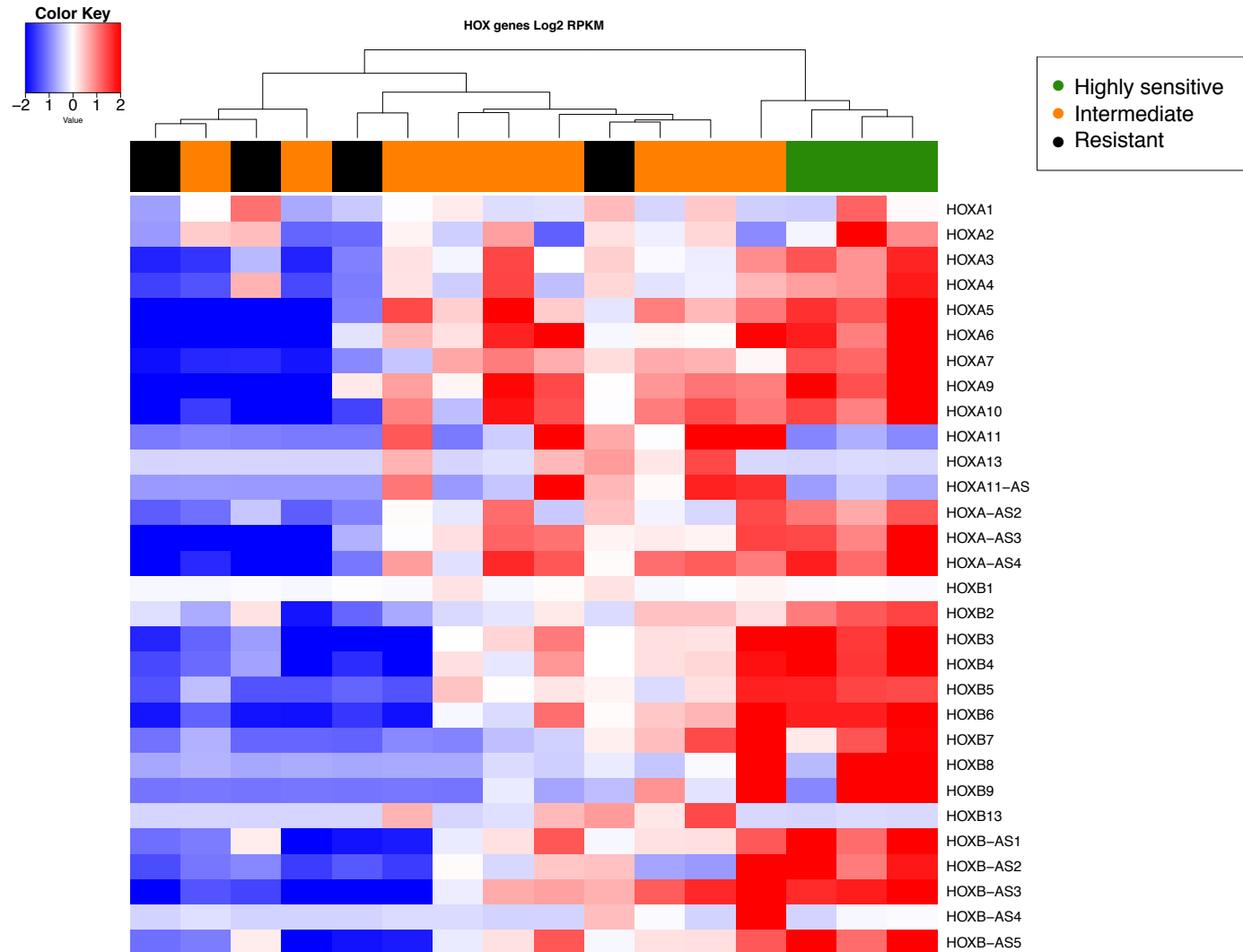
Herkkyyks BCL-2 estäjille:

- 6/6 *IDH* mutatoituneista näytteistä (Nature medicine 2015)
- 6/7 *WT1* mutatoituneista näytteistä
- 3/3 *NUP98-NSD1* fuusioista
- 3/3 *MLL* fuusioista
- 4/6 *TP53* mutatoituneista näytteistä

HOXA- ja *HOXB*-geenien yliekspressio todetaan venetoklaksi-herkissä potilasnäytteissä



HOXA- ja HOXB-geenien yliekspressio todetaan venetoklaksi-herkissä potilasnäytteissä



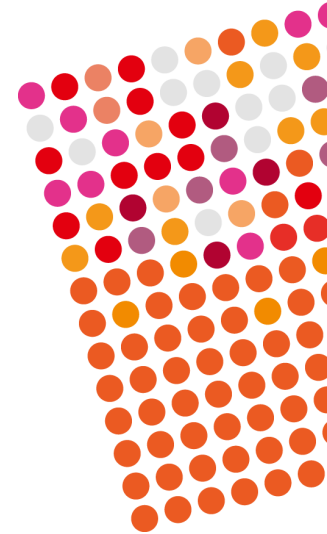


FHRB
Biopankki

FHRB = Finnish Hematology Register and Biobank

Suomen Hematologinen Rekisteri ja Biopankki (FHRB): veritautien rekisteröinnin, diagnostiikan ja hoidon kansallinen kehittämishanke

“Rekisteri ja biopankki ovat osa
veritautipotilaiden hyvää hoitoa”



Suostumuksensa antaneilta potilailta kerätään veri- ja luuydinnäytteitä sekä sairauskertomustietoja



Biopankista näytteet siirtyvät tutkijoiden käyttöön





Menetelmä soveltuu:

- Yksilöllisen hoidon suunnitteluun
- Lääkkeiden käyttöaiheiden laajentamiseen
- Uusien tautialaryhmien tunnistamiseen
- Hoitovastetta ennakoivien tekijöiden löytämiseen

Mahdollistaa tulevaisuudessa:

- Kohdennetut lääketutkimukset
- Laajamittaisen yksilöllisen hoidon
- Haittojen minimointi, kustannushyödyn maksimointi

FIMM

Personalized Cancer Medicine

Caroline Heckman

Samuli Eldfors

Riikka Karjalainen

Jarno Kivioja

Ashwini Kumar

Heikki Kuusanmäki

Muntasir Mamun Majumder

Alun Parsons

Minna Suvela

Chemical Systems Biology

Krister Wennerberg

Tea Pemovska

Computational Systems Biology

Tero Aittokallio

Bhagwan Yadav

Individualized Systems Medicine

Olli Kallioniemi

Taija af Hällström

Henrik Edgren

Poojitha Kota Venkata

Disha Malani

John Patrick Mpindi

Astrid Murumägi

Päivi Östling

Maija Wolf

Technology Center

Janna Saarela

Evgeny Kulesskiy

Laura Turunen

Anna Lehto

Pekka Ellonen

Maija Lepistö

Sonja Lagström

Sari Hannula

Pirkko Mattila

Aino Palva

HUH/HRU

Kimmo Porkka

Satu Mustjoki

Juha Lievonen

Riikka Rätty

Pekka Anttila

Freja Ebeling

Minna Lehto

Saara Vaalas

Minna Pajuportti

Paavo Pietarinen

Jaakko Vartia

Turku University Central Hospital

Tuija Lundán

Kari Remes

Maija Itälä-Remes

Tampere University Hospital

Johanna Rimpiläinen

University of Bergen

Bjørn Tore Gjertsen

