

المستخلص

جدوى استخدام منصة التسلسل عالية الإنتاجية (NGS) لتشخيص امراض الدم النخاعي

وجدان علي القحطاني

اسم المشرف

د. هبة أحمد الخطابي

المقدمة: الطفرات الجينية هي عوامل التشخيص الرئيسية في تشخيص اللوكيميا والتنبؤ بها ويصبح من الصعب تقييم هذه المتغيرات باستخدام تحليل الجين الفردي. لذلك، تهدف هذه الدراسة إلى تطوير طريقة سريعة وفعالة من حيث التكلفة للفحص المخصصة (NGS) الجيني للأورام الخبيثة النخاعية باستخدام لوحة تسلسل الجيل التالي.

الطريقة: تم تصميم لوحة النخاع الشوكي المخصصة وفحصها على ١٥ مريضاً من AML تتضمن اللوحة ١١ جيناً وهي أكثر الجينات المتحورة شيوعاً في الأورام الخبيثة النخاعية. تم تصميم هذه اللوحة لتسلسل التسلسل الجيني الكامل للجينات التالية: *CALR* و *IDH1* و *IDH2* و *JAK2* و *FLT3* و *NPM1* و *MPL* و *TET2* و *SF3B1* و *TP53* و *MLL*.

النتائج: من بين ١٥ مريضاً، تم تحديد أربعة عشر متغيراً حقيقياً مُمرضاً في تسع عينات ووجدت نتائج سلبية في ست عينات. تم العثور على النتائج الإيجابية على جينات *JAK2* و *FLT-3* و *SF3B1* و *TET2*. ومن المثير للاهتمام، أنه تم اكتشاف طفرات *FLT3* غير المعتاد كشفه ($C < A1715$ ، و $c.2513delG$ و $c.2507dupT$) في المرضى حيث كانت سلبية بالنسبة لـ *FLT3* ITD و TKD من خلال النتائج الجزيئية الروتينية. جميع المتغيرات المحددة مسببة للأمراض وقد سمحت لنا التغطية العالية للمقايسة بالتنبؤ بالمتغير عند التردد المنخفض (١٪) مع تقارب ١٠٠٠x.

الخلاصة: سمح لنا استخدام اللوحة المخصصة بتحديد المتغيرات التي لم يتم اكتشافها عن طريق الاختبار الروتيني أو المتغير الذي لا يتم طلبه بشكل روتيني. سمح لنا تسلسل الجينات بأكملها باكتشاف متغيرات ممرضة محتملة جديدة قد تكون شائعة بين سكاننا وهي مهمة في تشخيص المرض. قوة الدراسة هذه على استخدام NGS في التشخيص الروتيني لتوفير الرعاية الصحية المثلى نحو الطب الشخصي.

ABSTRACT

Application of Customized Myeloid Next Generation Sequencing Panel in the Diagnosis of Myeloid Malignancies

Wejdan Ali Al-Qahtani

Supervised By

Dr. Heba A AL-Khatabi

Background:

Genetic mutations are the major diagnostic factors in the diagnosis and prognosis of leukemias and it becomes difficult to assess these variants by using single gene analysis. Therefore, this study aims to develop fast and cost-effective method for the genetic screening of myeloid malignancies by using customized next generation sequencing (NGS) panel.

Method:

Customized myeloid panel was designed and investigated on 15 acute myeloid leukemia patients. The panel includes 11 genes which are the most common mutated genes in myeloid malignancies. This panel was designed to sequence the full genomic sequence of the following genes: *CALR*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *FLT3*, *NPM1*, *MPL*, *TET2*, *SF3B1*, *TP53*, and *MLL*.

Results:

Among 15 patients, fourteen real pathogenic variants were identified in nine samples and negative results were found in six samples. The positive findings were found on *JAK2*, *FLT-3*, *SF3B1* and *TET2* genes. Interestingly, non- classical *FLT3* mutations (c.1715A>C, c.2513delG and c.2507dupT) were detected in patients that where negative for *FLT3*-ITD and TKD by routine molecular results. All identified variants are pathogenic and the high coverage of the assay allowed us to predict variant at low frequency (1%) with 1000x coverage.

Conclusion:

Utilizing the custom panel allowed us to identify variants that are either not detected by routine test or variant not routinely requested. Sequencing the whole genes allowed us to discover new potential pathogenic variants that might be common in our population and it is importance in disease diagnosis. This study strength on utilizing the NGS in routine diagnosis for providing optimal healthcare toward personalized medicine.