



Wrodzone olbrzymie znamiona barwnikowe – próba określenia patologii molekularnej – badanie wstępne

D.Alhashlamoun, O.Szczygielski, E.Sawicka, M.Pyzlak*, E.Michalak*, A.Rygiel**, B.Dorożko**, K.Wertheim-Tysarowska**

Klinika Chirurgii Dzieci i Młodzieży, Zakład Patomorfologii*, Zakład Genetyki Medycznej**,
Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

Wrodzone olbrzymie znamiona barwnikowe (WOZB) są rzadką wadą wrodzoną powłok skórnych. Dodatkową cechą tej patologii jest podwyższone ryzyko transformacji nowotworowej do czerniaka (2 – 5 %) oraz wystąpienie melanozy nerwowo-skrónej OUN (3 –12%). Chirurgiczne leczenie wady jest wieloetapowe. W DNA komórek WOZB najczęściej identyfikowane są zmiany patogene genów BRAF i NRAS, które także występują w czerniaku.

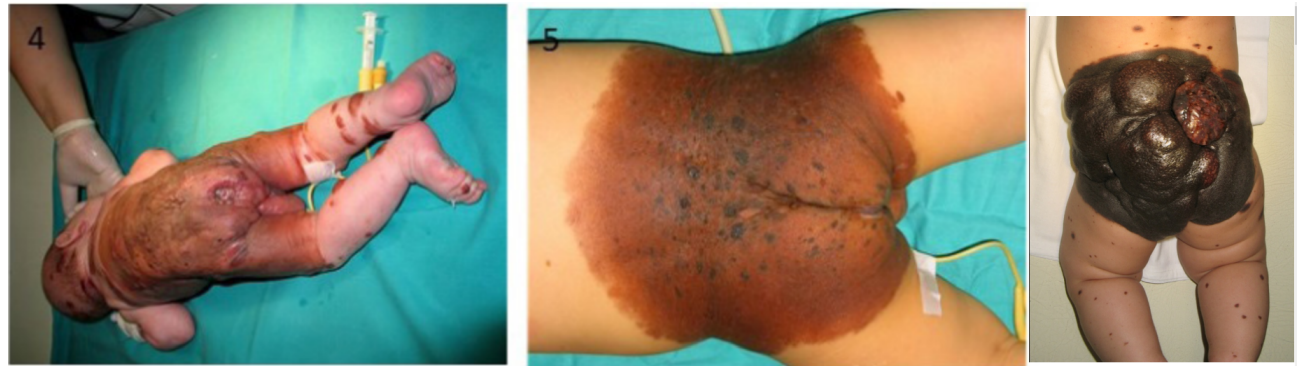


CEL:

Identyfikacja mutacji somatycznych wrodzonych olbrzymich znamion barwnikowych.
Próba korelacji zidentyfikowanych mutacji z występowaniem melanozy nerwowo-skrónej (MNS) lub czerniaka u pacjentów z WOZB.

MATERIAŁ I METODA:

W latach 2022 – 2024 do badań molekularnych zakwalifikowano 8 pacjentów z WOZB. U 5 z nich w MRI potwierdzono obecność melanozy nerwowo - skónej, u żadnego w wykonanych badaniach nie stwierdzono czerniaka. Po ocenie patomorfologicznej wyselekcjonowano komórki znamion, z których wykonano izolację kwasów nukleinowych (RNA,DNA). Przeprowadzono analizy molekularne z wykorzystaniem dwóch zestawów: umożliwiającego identyfikację zmian somatycznych o charakterze pojedynczego nukleotydu (małe delecje/insercje) w 61 genach oraz zmian somatycznych o charakterze pojedynczego nukleotydu w 137 genach (małe delecje/insercje, fuzje genowe).



lp	wiek	pleć	Gen	wynik	melanoza?	uwagi, inne info
1	2 lata	f	NRAS	p.Gln61Arg (c.182A>G) , liczba odczytów: a) 249/65, 26% b) 330/104, 31,5%	tak	
2	1 rok	f		nie wykryto	tak	
3	15 lat	f	NRAS oraz HNF1A	NRAS p.Gln61Lys (c.181C>A) , liczba odczytów: a) 194/18, 9% b) 490/103, 21% ; HNF1A:p.292ArgfsTer25, (c.872dup) , liczba odczytów: a) nie wchodzi w zakres analizy b) 200/8, 4%	tak	
4	3 lata	m	NRAS	p.Gln61Lys (c.181C>A) , liczba odczytów: a) 403/110, 27% b) 296/108, 36%	tak	EEG - padaczka, Wnętrostwo obustronne
5	2 lata	f	NRAS	p.Gly13Arg (c.37G>C) liczba odczytów: a) 372/183, 49% b) 2080/1308, 62%	tak	
6	2 lata	m	NRAS	p.Gln61Lys (c.181C>A) liczba odczytów: a) 296/73, 24,6% b) 234/75, 32%	nie	
7	6 lat	m	NRAS	p.Gln61Lys (c.181C>A) liczba odczytów: a) 384/111, 29% b) 139/29, 20%	nie	
8	2 m-ce	m	BRAF	p.Val600Glu (c.1799T>A) liczba odczytów: a) 54/20, 37% b) 962/331, 34%	nie	

WYNIKI:

Zidentyfikowano warianty patogene genów u 7 z 8 badanych pacjentów (87,5%). U sześciu zidentyfikowano patologię genu NRAS, w tym u jednego dodatkowo zmianę patogenną w genie HNF1A. U jednego pacjenta potwierdzono patologię genu BRAF. Nie zidentyfikowano żadnych istotnych klinicznie fuzji genowych.

WNIOSKI: Mutacja somatyczna patogennych genów BRAF i NRAS była obecna w zdecydowanej większości badanej grupy naszych pacjentów. Nie stwierdzono żadnej korelacji pomiędzy występowaniem melanozy nerwowo-skrónej a rodzajem patologii molekularnej. Mimo braku histologicznego potwierdzenia obecności czerniaka w usuniętych znamionach ze względu na wysoką obecność mutacji somatycznych charakterystycznych dla tego nowotworu konieczne jest wieloletnie monitorowanie tych pacjentów.

Zrealizowane badania stanowią badania wstępne (!) do projektu NCN, który planujemy złożyć w drugiej połowie 2025r.