proLékaře.cz | 16.11.2026



# Mutace genů rodiny *RAS* u pacientů s akutní myeloidní leukemií

**Ďuriníková A.[1, 2], Folta A.[2], Čulen M.[1, 2, 3], Herudková Z.[1, 2], Al Tukmachi D.[3], Mayer J.[1, 2, 3], Ježíšková I.[1, 2]**

[1]Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
[2]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno
[3]CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

*Transfuze Hematol. dnes, 25, 2019, No. 4, p. 331–338*

## SOUHRN

Somatické mutace protoonkogenů *RAS (rat sarcoma viral oncogene homolog)* vedou k nekontrolované konstitutivní aktivaci RAS indukovaných signálních drah ovlivňujících procesy proliferace, diferenciace a apoptózy buněk. U pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML) lze mutace genů *RAS* identifikovat u přibližně pětiny nemocných. Mutace jsou heterozygotní, typu *„missense“*, lokalizované především do kodonů G12, G13 a Q61 exonů 2 a 3. Nejčastěji mutovaným genem rodiny je *NRAS*. Vzácně lze identifikovat případy pacientů se současným výskytem mutací v genu *NRAS* i genu *KRAS*. Přibližně desetina *NRAS* pozitivních AML pacientů vykazuje polyklonalitu mutací. Mutace genů *RAS* jsou často detekovány společně s chromozomálními aberacemi inv(16)/t(16;16) či t(8;21), ale také inv(3)/t(3;3) nebo s normálním karyotypem a mutacemi v genech *NPM1* a *DNMT3A*. Většina velkých publikovaných studií nepotvrdila vliv mutací na celkové přežití pacientů. Asociace mutací s dalšími klinickými parametry je nejednoznačná. V procesu leukemogeneze jsou mutace genů rodiny *RAS* sekundární událostí přispívající k progresi a proliferaci AML subklonů.
Cílem předkládané práce je shrnutí aktuálních poznatků o genové rodině *RAS* a jejím významu u pacientů s AML.

## KLÍČOVÁ SLOVA

akutní myeloidní leukemie – AML – *RAS* – mutace

## SUMMARY

**Ďuriníková A., Folta A., Čulen M., Herudková Z., Al Tukmachi D., Mayer J., Ježíšková I.**
**Mutations of the RAS family in patients with acute myeloid leukaemia**

Somatic mutations in *RAS* (rat sarcoma viral oncogene homolog) proto-oncogenes lead to constitutive activation of RAS signalling pathways impacting cellular proliferation, differentiation and apoptosis. *RAS* mutations are detected in approximately one fifth of patients with acute myeloid leukaemia (AML). Typically, the aberrations are missense heterozygous point mutations localized in codons G12, G13 and Q61 in exons 2 and 3, respectively. In AML, *NRAS* is the most frequently mutated gene of the *RAS* family. Simultaneously mutated *NRAS* and *KRAS* genes in one patient are possible, but rare. In approximately 10% of AML patients, multiple *NRAS* mutations are detected. The RAS mutations occur with higher frequency in AML patients with chromosomal aberrations inv(16)/t(16;16), t(8;21), inv(3)/t(3;3). In patients with normal karyotype, the *RAS* genes are frequently co-mutated with the *NPM1* and *DNMT3A* genes. Most of the large cohort studies did not demonstrate any implication of RAS mutations on overall survival, and its occurrence was not significantly associated with any clinical parameters. During leukaemogenesis, *RAS* mutations play a role as late secondary events supporting increased proliferation of AML subclones.
The aim of this work is to summarize the current knowledge about the *RAS* gene family and its significance in patients with AML.

## KEY WORDS

acute myeloid leukaemia – AML – *RAS* – mutations

Inzerce A191005294

proLékaře.cz | 16.11.2026



## ÚVOD

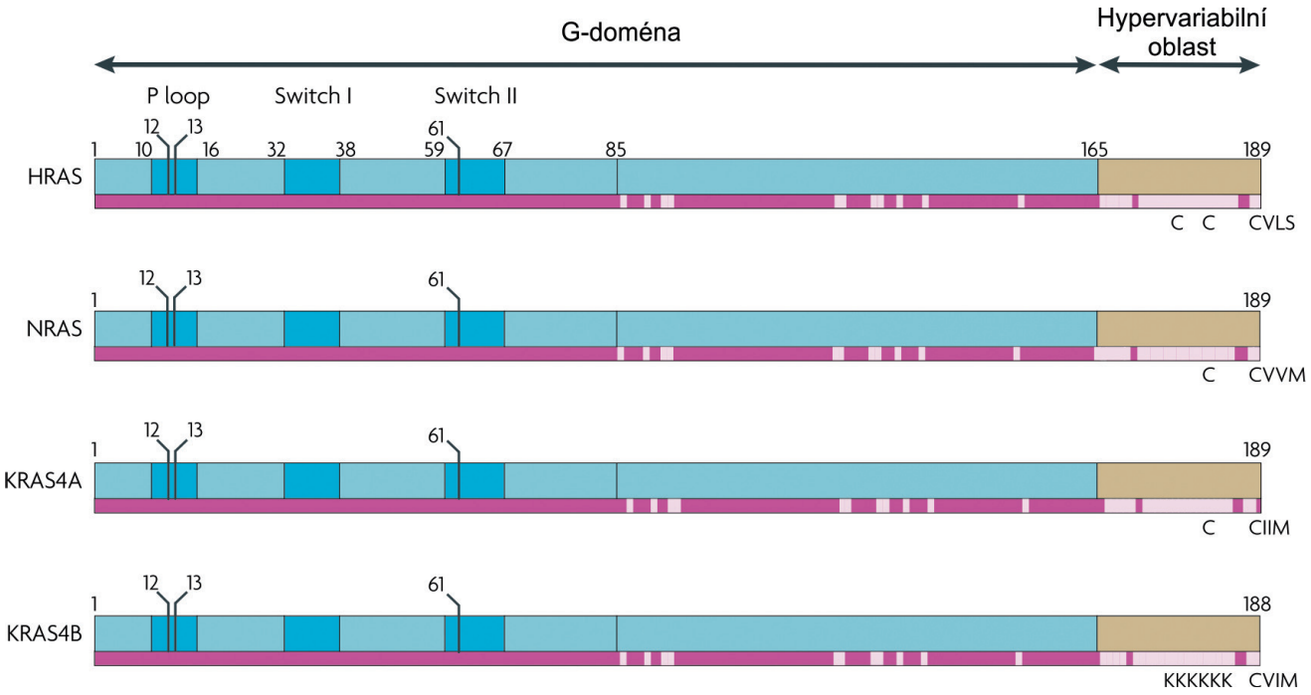
Molekulárně-cytogenetickým profilováním byla nedávno u pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML) identifikována řada somatických změn, které je možné asociovat s různými rizikovými skupinami a prognózou [1, 2]. Častými somatickými aberacemi jsou u pacientů s AML také mutace genů rodiny *RAS* (*rat sarcoma viral oncogene homolog*) [2–14]. Membránové proteiny rodiny RAS fungují v buňkách jako molekulární přepínače zodpovědné za regulaci signální transdukce mezi cytoplazmou a jádrem. Aktivační mutace protoonkogenů *RAS* vedou k nekontrolované konstitutivní signalizaci a deregulaci buněčných drah řídících procesy proliferace, diferenciace a apoptózy [15, 16].

Cílem následujícího textu je shrnutí aktuálních poznatků o genové rodině *RAS* a jejím významu u pacientů s AML.

## RODINA RAS

Proteiny RAS patří spolu s přibližně stem více či méně homologních proteinů rodin ARF, RAB, RAN a RHO do superrodiny RAS, označované též jako malé G-proteiny, nebo malé GTPázy. Rodinu genů *RAS* tvoří tři geny kódující čtyři vysoce homologní 21 kD proteiny: *NRAS* (*neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog*), gen lokalizovaný v lokusu 1p13.2; *HRAS* (*Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*), gen lokalizovaný v lokusu 11p15.5; a dvě sestřihové varianty *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) – *KRAS4A/KRAS4B*, gen lokalizovaný v lokusu 12p12.1. Geny *KRAS* a *HRAS* byly popsány v roce 1982 [17], gen *NRAS* byl popsán o rok později [18]. Původně byly geny rodiny *RAS* identifikovány jako virové geny transdukované z hlodavčího genomu, přičemž se zjistilo, že právě tyto geny určují transformační vlastnosti onkogenních retrovirů [19].

Zatímco N-terminální konec RAS proteinů je tvořen vysoce konzervovanou G-doménou, C-terminální konec je hypervariabilní. Prvních 85 aminokyselin (AMK) je identických pro všechny čtyři RAS proteiny a specifikuje vazbu na guanozindifosfát (GDP) a guanozintrifosfát (GTP). Aminokyseliny 10–16 tvoří fosfát vázající smyčku (*P-loop*), která se váže na γ-fosfát GTP. Oblasti aminokyselin 32–38 a 59–67 se nazývají spínač I (*Switch I*) a spínač II (*Switch II*). Následujících 80 AMK (AMK 85–165) vykazuje mezi jednotlivými RAS izoformami 85–90% sekvenční identitu. Hypervariabilní doména




**Obr. 1.** Srovnání izoforem *RAS*
Schéma znázorňuje strukturu jednotlivých izoforem: HRAS, NRAS, KRAS4A a KRAS4B. Všechny izoformy mají homologní vazebné domény P-loop, Switch I a Switch II; oblast aminokyselin 85–165 vykazuje 85–90% sekvenční identitu mezi různými izoformami. C-terminální doména je hypervariabilní, specifikuje membránovou lokalizaci izoforem: HRAS – skrze sekvenci aminokyselin CVLS, NRAS – sekvence CVVM, KRAS4A – sekvence CIIM a KRAS4B sekvence CVIM. Dále se na membránové lokalizaci u HRAS, NRAS a KRAS4A podílí specifická pozice cysteinů (naznačeno). U KRAS4B je membránová lokalizace dána na základě repetitivní sekvence lysinů (KKKKKK, naznačeno). Barevně je vyznačen stupeň homologie mezi jednotlivými izoformami: fialově – konzervované domény, světle růžově – variabilní oblasti. Kodony nejčastěji postihované somatickými mutacemi jsou označeny v pozicích 12, 13 a 61. Upraveno podle Schubbert et al. [15].

proLékaře.cz | 16.11.2026



C-konce (AMK 165 až 188/189) specifikuje lokalizaci RAS proteinů v cytoplazmatické membráně pomocí posttranslačních modifikací (obr. 1) [15].

Všechny proteiny *RAS* mají identické vazebné domény, a proto interagují se stejnými vazebnými partnery. RAS proteiny se neustále aktivují a deaktivují v závislosti na vazbě s GTP (RAS + GTP → „zapnuto“) nebo GDP (RAS + GDP → „vypnuto“). Za normálních podmínek je RAS přítomný v neaktivním stavu ve vazbě s GDP, ve kterém zůstává, dokud nedojde k extracelulárnímu stimulu – vazbě ligandu na tyrozinkinázový receptor (TKR). Stimulem může být přítomnost mitogenů, cytokinů, hormonů nebo růstových faktorů. GTP-aktivovaný RAS může interagovat s více než 20 efektorovými molekulami, a regulovat tak různé dráhy zapojené do procesů proliferace, diferenciace a přežívání buněk [20].

Přes aktivovaný RAS je signál přenášen dále na molekuly postavené níže v rámci signální dráhy. Mezi nejlépe prostudované dráhy ovlivňované RAS patří RAF-MEK-ERK kaskáda, která je zapojena do regulace exprese proteinů kontrolujících buněčný cyklus (např. cyklin D) [21]. Dalším významným efektem RAS signalizace je aktivace PIK3CA dráhy, která stimuluje aktivaci AKT kinázy. AKT kináza reguluje přežívání buněk fosforylací a deaktivací pro-apoptotických proteinů. Proteiny RAS mohou rovněž interagovat s aktivačními faktory RAL proteinů, které stimulují expresi fosfolipázy D a mají významnou roli v transformaci a onkogenezi různých buněčných typů [22].

RAS supresorovými regulátory jsou především GTPázové aktivační proteiny (GAPs), které stimulují a několikanásobně zvyšují vlastní GTPázovou aktivitu RAS proteinů vedoucí k hydrolýze GTP a deaktivaci RAS proteinů [23].

## *RAS* ONKOGENY

Aktivační mutace v genech *RAS* jsou detekovatelné u přibližně 30 % všech lidských malignit. To je řadí mezi nejčastější aberace spojené s nádorovým onemocněním. Známa je asociace mutací jednotlivých RAS izoforem s určitými typy nádorů. Mutace v genu *KRAS* jsou typicky spojovány s nádorovým onemocněním střev, pankreatu či dělohy, zatímco mutace v genu *NRAS* jsou s vyšší četností detekovány právě u hematologických malignit a pacientů s melanomem. Mutace v genu *HRAS* jsou obecně raritní, ve zvýšené míře se vyskytují u pacientů s nádory slinných žláz nebo močového traktu [24].

Mutace genů *RAS* postihují oblasti, které určují enzymatickou aktivitu proteinu. U všech čtyř *RAS* homologů jsou pozorovány výhradně substituční bodové „*missense*“ mutace téměř výlučně lokalizované do „*hot spot*“ oblastí v exonech 2 a 3. Dominantně se jedná o glycinové substituce [9].

Studium krystalové struktury GDP-RAS komplexů pomohlo pochopit interakci, ke které dochází mezi GDP a RAS. Všechny dosud známé transformační lokusy mutací *RAS* jsou seskupeny v blízkosti vazby guaninového nukleotidu. Srovnáním neaktivních GDP-RAS komplexů s „*wild type*“ nebo onkogenním RAS proteinem nebyly zjištěny žádné výrazné strukturní rozdíly. Naproti tomu srovnání aktivovaných GTP-RAS komplexů odhalilo způsob, jakým je u mutovaného RAS zabráněno hydrolýze GTP. Děje se tak především změnou orientace γ-fosfátu nebo zabráněním jeho participace na hydrolýze GTP. Mutace vedou k zastavení indukce hydrolýzy GTP, a tedy ke konstitutivní aktivaci RAS proteinu, nezávislé na vnější signalizaci [25]. Zatímco mutace v kodonu 61 vedou k aktivaci RAS narušením jeho GTPázové aktivity, mutace v kodonech 12 a 13 dosahují stejného efektu snížením senzitivity RAS proteinu k supresorovým regulátorům GAPs [26].

## MUTACE GENŮ RODINY *RAS* U PACIENTŮ S AML

### Typy mutací

Mutace genů rodiny *RAS* byly u pacientů s AML identifikovány před více než 30 lety [27]. Publikované frekvence mutací, které jsou odrazem použité metody analýzy a také různé struktury testovaného souboru pacientů s AML, se pohybují v poměrně širokém rozmezí od 3 do 30 % (podrobně v tabulce 1). Více než tři čtvrtiny aberací genů rodiny *RAS* připadají na gen *NRAS*; gen *KRAS* je mutován méně často a mutace genu *HRAS* jsou u pacientů s AML zcela ojedinělé [2–14]. Podle dostupných studií se mutace v genech rodiny *RAS* ve vývoji AML objevují až jako pozdní událost přispívající spíše k progresi a proliferaci AML subklonů [2, 28, 29]. Z hlediska klonální hierarchie *de novo* AML jim zpravidla předchází vznik chromozomálních aberací nebo vznik mutace v genu *NPM1* nebo jiném genu plnícím funkci transkripčního faktoru AML (*RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*). Teprve na ně obvykle navazuje mutace genu účastnícího se buněčné signalizace (genů rodiny *RAS* nebo též genu *FLT3* či *KIT*). Tomuto uspořádání může jako preleukemický stupeň předcházet vznik mutací v genech účastnících se epigenetické regulace (zejména *DNMT3A* a *TET2*) [30].

Mutace genů rodiny *RAS* nejčastěji postihují kodon G12. Nejfrekventovanější aberací je u pacientů s AML mutace G12D v genu *NRAS*, která tvoří více než 40% podíl všech *RAS* detekovaných mutací. Z hlediska typu mu-

proLékaře.cz | 16.11.2026



**Tab. 1.** Frekvence mutací v genech rodiny *RAS* u pacientů s AML

| Autor | Pacienti | | | Použitá metoda detekce | NRAS (%) | KRAS (%) | HRAS (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | počet | věková skupina | charakteristika | | | | |
| Farr et al. 1988 [12] | 52 | neuvedeno | *de novo* AML | alelově specifická dot-blot hybridizace | 27 | 0 | 0 |
| Neubauer et al. 1994 [11] | 99 | < 60 | *de novo* AML | hybridizace s alelově specifickými oligonukleotidy | 13 | 8 | ND |
| Bowen et al. 2005 [10] | 1106 | 18–60 | *de novo* AML | denaturační vysokoúčinná kapalinová chromatografie | 11 | 5 | 0 |
| Bacher et al. 2006 [9] | 2502 | 18–92 | *de novo* AML, sAML, tAML | vysokorozlišovací analýza křivek tání | 10 | ND | ND |
| Schlenk et al. 2008 [8] | 872 | 18–60 | CN-AML | přímé sekvenování | 13 | ND | ND |
| Kadia et al. 2012 [54] | 609 | 17–88 | *de novo* AML | přímé sekvenování | 8 | 3 | ND |
| Yang et al. 2013[55] | 504 | 16–83 | *de novo* AML | vysokorozlišovací analýza křivek tání | 10 | 3 | ND |
| Dunna et al. 2014 [7] | 135 | neuvedeno | *de novo* AML | přímé sekvenování | 5 | ND | ND |
| Reuter et al. 2014 [16] | 204 | 18–60 | CN-AML | přímé sekvenování | 12 | 2 | ND |
| Krauth et al. 2014 [13] | 139 | 18–84 | *de novo* AML, tAML s t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 | neuvedeno | 14 *de novo* AML; 9 tAML | 4 *de novo* AML; 5 tAML | ND |
| Shin et al. 2016 [5] | 114 | < 60 | *de novo* AML, sAML | masivně paralelní sekvenování (Illumina Miseq) | 7 | 0 | ND |
| Ley et al. 2013 [4] | 200 | 39–71 | *de novo* AML | masivně paralelní sekvenování (Illumina HiSeq) | 8 | 4 | ND |
| Metzeler et al. 2016 [3] | 664 | 18–86 | *de novo* AML, sAML, tAML | celoexomové sekvenování (Illumina MiSeq) | 22 | 6 | ND |
| Papaemmanuil et al. 2016 [20] | 1540 | 18–84 | *de novo* AML, sAML, tAML | masivně paralelní sekvenování (Illumina HiSeq) | 18 | 5 | ND |

Vysvětlivky: ND – nedetekováno; CN-AML – AML s normálním karyotypem; sAML – sekundární AML; tAML – AML vzniklá v důsledku předchozí terapie

proLékaře.cz | 16.11.2026



tací je v kodonech G12, G13 a Q61 nejčastěji detekována substituce bází G > A (60 %), následovaná transverzemi G > C, G > T a C > A [10, 11]. Nejčastějšími aminokyselinovými substitucemi jsou pro kodony 12 a 13 záměny glycin → kyselina asparagová (G12D, G13D), glycin → serin (G12S, G13S) a glycin → alanin (G12A, G13A). Pro kodon 61 jsou typické substituce C > A a A > G způsobující aminokyselinové záměny glutamin →lyzin (Q61K) a glutamin → arginin (Q61R). Spektrum mutací s predominancí substitucí G > A je typické pro onemocnění myeloidní řady (AML, myelodysplastický syndrom – MDS), zatímco u onemocnění lymfoidní krevní řady, resp. lymfomů jsou popisovány spíše transverze G > T. Mutace v kodonu 61 jsou s vyšší frekvencí detekovány především u pacientů s myelomem [10].

Vedle *„hot spot"* mutací lze u pacientů s AML raritně detekovat také další somatické změny postihující jiné kodony genu. Tyner et al. popsali čtyři vzácné (nekanonické) mutace – V14I, A146T a T74P v genu *KRAS* a mutaci G60E v genu *NRAS* – u skupiny 7 z celkově 341 vyšetřených pacientů s AML [31]. Pro všechny uvedené mutace byl stanoven stejný onkogenní potenciál jako pro časté (kanonické) *RAS* mutace.

U *NRAS* pozitivních AML pacientů lze běžně identifikovat simultánní výskyt několika mutací genu *NRAS* současně. Tato tzv. polyklonalita mutací je detekována u přibližně 15 % *NRAS* pozitivních pacientů, přičemž její význam není zřejmý. Analýzy klonálního pozadí vícečetných *NRAS* mutací nicméně identifikovaly jednotlivé aberace lokalizované samostatně na dílčích alelách genů, tj. v jednotlivých AML subklonech [2, 12, 28]. Pouze starší práce Kubo et al. popisuje detekci klonu se dvěma mutovanými lokusy na jedné alele genu u AML pacienta s celkově 4 mutacemi genu *NRAS* lokalizovanými ve 3 různých kodonech [32].

Provedené analýzy mutací genů rodiny *RAS* na párových vzorcích z doby diagnózy a relapsu onemocnění pacientů s AML ukazují, že mutace v relapsu onemocnění často absentují. Důvodem pro to může být vyšší senzitivita buněk nesoucích mutace genů *RAS* k chemoterapii nebo už dříve zmiňovaný druhotný význam mutací ve vývoji AML [29, 33]. Raritně však lze identifikovat případy pacientů s AML, u nichž v relapsu onemocnění dochází ke změně typu mutace [34], nebo kdy se mutace v genech rodiny *RAS* objevují *de novo* [9, 35].

**Koexistence mutací**

Mutace v genech rodiny *RAS* jsou u pacientů s AML často asociovány s jinými somatickými aberacemi se známým vztahem k AML. S četností 9–45 % byly mutace v genech *RAS* detekovány ve skupině pacientů s t(8;21), resp. fuzním genem *RUNX1/RUNX1T1* (dříve *AML1/ETO*) [36–38]. Studie Zuber et al. a Zhao et al. prokázaly na *RUNX1/RUNX1T1* pozitivních myších modelech korelaci mezi přítomností mutací G12D v genu *NRAS* a G12D v genu *KRAS* a rychlejší progresí onemocnění. Negativní korelaci identifikovali pro přítomnost mutací a celkové přežití [37, 38].

Také přibližně třetina pacientů s inv(16)/t(16;16), tj. fuzním genem *CBFB/MYH11*, nese současně mutace genů rodiny *RAS*. Valk et al. identifikovali mutace genů rodiny *RAS* u přibližně 33 %, a Bacher et al. u necelých 38 % AML pacientů s inv(16)/t(16;16) [9, 40].

Také pacienti s inv(3)/t(3;3) vykazují zvýšenou frekvenci mutací genů *NRAS* a *KRAS* [9, 10, 41, 42]. Přímým důsledkem inv(3)/t(3;3) bývá aberantní exprese genu *EVI1* v lokusu MECOM [43]. Deregulace exprese genu *EVI1* byla u leukemických malignit popsána jako významný faktor progrese onemocnění [44]. Studie provedené za pomocí myších modelů naznačují, že samotná aberantní zvýšené exprese genu *EVI1* není pro leukemogenezi AML dostatečná a vyžaduje přítomnost dalších změn, resp. určitého proliferačního signálu [43]. Groschel et al. ukázali, že 98 % analyzovaných pacientů s inv(3)/t(3;3) nese současně aktivační mutace genů rodiny *RAS* [45]. Vysoká frekvence mutací v genech *RAS* byla u pacientů s inv(3)/t(3;3) identifikována také v práci Lavallée et al. [46]. Společný výskyt uvedených aberací tak naznačuje, že se na plné leukemické transformaci pacientů s inv(3)/t(3;3) podílí také mutace genů rodiny *RAS* [43].

Za zajímavý lze považovat fakt, že u pacientů nesoucích výše uvedené chromozomální aberace, jsou mutace v genech rodiny *RAS* soustředěny primárně do kodonu 61. To může naznačovat, že je určitý typ chromozomální aberace asociován s konkrétním typem mutace v genu rodiny *RAS* [9, 47, 48].

Aberace genů rodiny *RAS* jsou často detekovány také ve skupině AML pacientů s normálním karyotypem, a to společně se somatickými mutacemi genů *NPM1* a/nebo *DNMT3A* [2, 6, 49]. Překvapivé jsou rozdíly ve specifickém výskytu mutací *RAS* v rámci jednotlivých *„hot spot"* genů. Příkladem mohou být mutace v genu *NPM1*, které jsou přednostně asociovány s *NRAS* mutacemi v kodonech G12 a G13, nikoliv však s Q61. Z toho lze usuzovat, že funkční důsledky *„hot spot"* mutací v rámci jednoho genu nejsou rovnocenné a jakákoliv klinická asociace s těmito mutacemi muže být ovlivněna jinými, současně mutovanými geny [2].

U malého procenta AML pacientů (0,3–3 %) lze detekovat současný výskyt mutací ve dvou různých genech rodiny *RAS* (*KRAS* a *NRAS*) [10, 11]. Podle Hiorns et al. se v tomto případě pravděpodobně jedná o proces postupné akumulace jednotlivých mutací [50]. U studované-

proLékaře.cz | 16.11.2026



ho pacienta byla mutace v genu *KRAS* detekována již v leukemické kmenové buňce a mutace v genu *NRAS* se objevila až v pozdější fázi leukemogeneze. Význam tohoto simultánního výskytu mutací *RAS* zatím není objasněn.

Mutace v genech rodiny *RAS* se jen vzácně vyskytují společně s mutacemi genů *FLT3*, *KIT* a *KMT2A* (dříve *MLL*), které jsou podobně jako geny *RAS* zapojeny do signální regulace proliferace [6, 38]. Raritní koexistenci mutací *RAS* a *FLT3* lze pravděpodobně vysvětlit tím, že oba geny poskytují leukemické buňce proliferační výhodu zapojením stejných signálních drah, přičemž je známo, že *FLT3*-ITD částečně využívá *RAS* signalizační dráhu [4, 10]. Tento jev zřejmě stojí i za velmi nízkým výskytem mutací genů *NRAS* u pacientů s akutní promyelocytární leukemií (APL) – vyskytují se jen u cca 2 % případů, u nichž je známa silná asociace s mutacemi v genu *FLT3* [9, 51, 52]. Dále bývají mutace genů rodiny *RAS* s nízkou četností zastoupeny také u podskupiny starších pacientů s mutacemi v genu *TP53*, komplexním karyotypem, aneuploidiemi nebo jejich vzájemnou kombinací [2, 53].

### Prognostický význam mutací

Prognostický význam mutací genů rodiny *RAS* byl u pacientů s AML analyzován v několika studiích (podrobně viz tabulka 1). Rozsáhlá analýza 1106 AML pacientů byla provedena v roce 2005 skupinou Bowen et al., kteří prokázali, že přítomnost mutací v genu *NRAS* nemá u pacientů s AML signifikantní vliv na dosažení kompletní remise (CR), přežití bez nemoci (DFS) a celkové přežití (OS). Dále Bowen et al. uvádějí, že přítomnost mutací v genech rodiny *RAS* není asociována s věkem, pohlavím, počtem bílých krvinek nebo *de novo* vs. sekundárním výskytem AML (sAML) [10]. Bacher et al. analyzovali početnou skupinu 2502 AML pacientů. Mutace v genu *NRAS* nebyly v testovaném souboru signifikantně asociovány s OS, přežitím bez události (EFS) nebo přežitím bez relapsu (RFS). Studie dále potvrdila, že mutace genu *NRAS* nejsou asociovány s věkem a historií AML (*de novo* vs. sAML vs. AML asociovaná s předchozí terapií – tAML). Na rozdíl od předchozí práce ale studie identifikovala signifikantní asociaci mezi přítomností mutací v genu *NRAS* a nižším počtem bílých krvinek [9]. Kadia et al. publikovali analýzu 609 pacientů s *de novo* AML. Studie ukázala, že pacienti s mutacemi v genech rodiny *RAS* jsou signifikantně mladší než pacienti bez mutací (53 vs. 63 let) a mají vyšší počet bílých krvinek a procento blastů v kostní dřeni v době diagnózy. Práce neidentifikovala významný vliv přítomnosti mutací v genech *RAS* na celkové OS ani dosažení CR [54]. Další rozsáhlou studii zaměřenou na hodnocení klinických parametrů pacientů s mutacemi v genech rodiny *RAS* provedli Yang et al. Studie na 504 AML pacientech ukázala, že mutační status genů rodiny *RAS* není ovlivněn věkem či pohlavím pacientů, ale že pacienti s mutacemi genů rodiny *RAS* mají signifikantně vyšší počet bílých krvinek. Oproti předchozím studiím bylo touto studií identifikováno významně kratší OS u pacientů nesoucích mutace genů *RAS* [55]. Reuter et al. analyzovali skupinu AML pacientů s normálním karyotypem (CN-AML). Ve studii nebyly identifikovány signifikantní rozdíly pro věk, pohlaví, původ AML (*de novo* vs. sAML) ani počet bílých krvinek mezi testovanými skupinami pacientů. Pro mutační status genů rodiny *RAS* nebyl ve studii identifikován signifikantní vliv na OS či RFS [6]. Komplexní analýza vlivu interakcí mezi mutacemi v genech rodiny *RAS* a aberacemi v dalších genech s ohledem na OS byla provedena v práci Papaemmanuil et al. Studie identifikovala u skupiny $NPM1^{mut}DNMT3A^{mut}NRAS^{G12/13mut}$ pacientů příznivější prognózu než u pacientů bez kombinace uvedených mutací [2]. Nedávno byla provedena rozsáhlá meta-analýza dat zaměřená na vliv mutací v genech rodiny *RAS* na celkové přežití pacientů s AML skupinou Liu et al. Metaanalýza zahrnovala celkem 24 studií (včetně 5 pediatrických) z období let 1990–2018. Výsledky studie ukázaly, že u dospělých pacientů s AML nemají mutace genů rodiny *RAS* signifikantní vliv na celkové přežití. Nicméně studie uvádí, že u dětských pacientů by mutace v genu *NRAS* mohly být prognostickým markerem pro kratší OS [56].

## ZÁVĚR

Aberace genů rodiny *RAS* jsou u pacientů s AML identifikovány s vysokou četností. Mutace lze detekovat napříč všemi prognostickými skupinami AML, často jako další genetickou změnu vedle somatických chromozomálních či genových aberací. Relapsy onemocnění jsou běžně spojeny s absencí mutací detekovaných v době diagnózy. Většina velkých studií neidentifikovala vliv mutací v genech rodiny *RAS* na celkové přežití pacientů s AML, spojení mutací s dalšími klinickými parametry není jednoznačné. To vše, navzdory frekventovanému výskytu, aktuálně nepredikuje širší možnost využití mutací v genech rodiny *RAS* v rutinní diagnostice. Do budoucna, v souvislosti s příchodem nových léčiv, však nelze vyloučit uplatnění mutací jako prediktivních markerů odpovědi na určitý typ terapie.

### Použité zkratky

AKT – serin/threonin protein kináza; AMK – aminokyselina; AML – akutní myeloidní leukemie; APL – akutní

proLékaře.cz | 16.11.2026



promyelocytární leukemie; CBF AML– *core-binding factor* AML (AML s t(8;21) nebo inv(16)/t(16;16)); CN-AML – AML s normálním karyotypem; EFS – přežití bez události; ERK – skupina signalizačních kináz účastnící se signalizace v rámci MAPK dráhy; GDP – guanozindifosfát; GTP – guanozintrifosfát; MDS – myelodysplastický syndrom; MEK – pro-apoptotická protein kináza, aktivující MAPK; OS – celkové přežití;RAS – *rat sarcoma viral oncogene homolog*; RFS – přežití bez relapsu; sAML – sekundární AML; tAML – AML vzniklá v důsledku předchozí terapie; TKR – tyrozin kinázový receptor; VAF – frekvence variantní alely

## LITERATURA


1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(4):424–447.
2. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2016;374(23):2209–2221.
3. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood 2016;128(5):686–698.
4. Ley TJ, Miller C, Ding L, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2013;368(22):2059–2074.
5. Shin SY, Lee ST, Kim HJ, et al. Mutation profiling of 19 candidate genes in acute myeloid leukemia suggests significance of DNMT3A mutations. Oncotarget 2016;7(34):54825–54837.
6. Reuter CW, Krauter J, Onono FO, et al. Lack of noncanonical RAS mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. Ann Hematol 2014;93(6):977–982.
7. Dunna NR, Vuree S, Anuradha C, et al. NRAS mutations in de novo acute leukemia: prevalence and clinical significance. Indian J Biochem Biophys 2014;51(3):207–210.
8. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2008;358(18):1909–1918.
9. Bacher U, Haferlach T, Schoch C, Kern W, Schnittger S. Implications of NRAS mutations in AML: a study of 2502 patients. Blood 2006;107(10):3847–3853.
10. Bowen DT, Frew ME, Hills R, et al. RAS mutation in acute myeloid leukemia is associated with distinct cytogenetic subgroups but does not influence outcome in patients younger than 60 years. Blood 2005;106(6):2113–2119.
11. Neubauer A, Dodge RK, George SL, et al. Prognostic importance of mutations in the ras proto-oncogenes in de novo acute myeloid leukemia. Blood 1994;83(6):1603–1611.
12. Farr CJ, Saiki RK, Erlich HA, McCormick F, Marshall CJ. Analysis of RAS gene mutations in acute myeloid leukemia by polymerase chain reaction and oligonucleotide probes. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85(5):1629–1633.
13. Krauth MT, Eder C, Alpermann T, et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. Leukemia 2014;28:1449.
14. Preston R, Däbritz J, Hänfler J, Oettle H. Mutational analysis of K-ras codon 12 in blood samples of patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res 2010;34(7):883–891.
15. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer 2007;7(4):295–308.
16. Illmer T, Thiede C, Fredersdorf A, et al. Activation of the RAS pathway is predictive for a chemosensitive phenotype of acute myelogenous leukemia blasts. Clin Cancer Res 2005;11(9):3217–3224.
17. Chang EH, Gonda MA, Ellis RW, Scolnick EM, Lowy DR. Human genome contains four genes homologous to transforming genes of Harvey and Kirsten murine sarcoma viruses. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79(16):4848–4852.
18. Hall A, Marshall CJ, Spurr NK, Weiss RA. Identification of transforming gene in two human sarcoma cell lines as a new member of the ras gene family located on chromosome 1. Nature 1983;303(5916):396–400.
19. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. Nat Rev Cancer 2003;3(6):459–465.
20. Mitin N, Rossman KL, Der CJ. Signaling interplay in Ras superfamily function. Curr Biol 2005;15(14):R563–R574.
21. Pruitt K, Der CJ. Ras and Rho regulation of the cell cycle and oncogenesis. Cancer Lett 2001;171(1):1–10.
22. Lim KH, Baines AT, Fiordalisi JJ, et al. Activation of RalA is critical for Ras-induced tumorigenesis of human cells. Cancer Cell 2005;7(6):533–545.
23. Rajalingam K, Schreck R, Rapp UR, Albert S. Ras oncogenes and their downstream targets. Biochim Biophys Acta 2007;1773(8):1177–1195.
24. Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. Nucleic Acids Res 2011;39(Database issue):D945–D950.
25. Adjei AA. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. J Natl Cancer Inst 2001;93(14):1062–1074.
26. Colicelli J. Human RAS superfamily proteins and related GTPases. Sci STKE 2004;2004(250):RE13.
27. Gambke C, Hall A, Moroni C. Activation of an N-ras gene in acute myeloblastic leukemia through somatic mutation in the first exon. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82(3):879–882.
28. Bashey A, Gill R, Levi S, et al. Mutational activation of the N-ras oncogene assessed in primary clonogenic culture of acute myeloid leukemia (AML): implications for the role of N-ras mutation in AML pathogenesis. Blood 1992;79(4):981–989.
29. Welch JS. Mutation position within evolutionary subclonal architecture in AML. Semin Hematol 2014;51(4):273–281.
30. Martignoles JA, Delhommeau F, Hirsch P. Genetic Hierarchy of acute myeloid leukemia: from clonal hematopoiesis to molecular residual disease. Int J Mol Sci 2018;19(12).
31. Tyner JW, Erickson H, Deininger MW, et al. High-throughput sequen-

proLékaře.cz | 16.11.2026



cing screen reveals novel, transforming RAS mutations in myeloid leukemia patients. Blood 2009;113(8):1749–1755.
32. Kubo K, Naoe T, Kiyoi H, et al. Clonal analysis of multiple point mutations in the N-ras gene in patients with acute myeloid leukemia. Jpn J Cancer Res 1993;84(4):379–387.
33. Krönke J, Bullinger L, Teleanu V, et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. Blood 2013;122(1):100–108.
34. Nakamura H, Inokuchi K, Yamaguchi H, Dan K. Abnormalities of p51, p53, FLT3 and N-ras genes and their prognostic value in relapsed acute myeloid leukemia. J Nippon Med Sch 2004;71(4):270–278.
35. Nakano Y, Kiyoi H, Miyawaki S, et al. Molecular evolution of acute myeloid leukaemia in relapse: unstable N-ras and FLT3 genes compared with p53 gene. Br J Haematol 1999;104(4):659–664.
36. Kuchenbauer F, Schnittger S, Look T, et al. Identification of additional cytogenetic and molecular genetic abnormalities in acute myeloid leukaemia with t(8;21)/AML1-ETO. Br J Haematol 2006;134(6):616–619.
37. Zuber J, Radtke I, Pardee TS, et al. Mouse models of human AML accurately predict chemotherapy response. Genes Dev 2009;23(7):877–889.
38. Schessl C, Rawat VP, Cusan M, et al. The AML1-ETO fusion gene and the FLT3 length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice. J Clin Invest 2005;115(8):2159–2168.
39. Zhao S, Zhang Y, Sha K, et al. KRAS (G12D) cooperates with AML1/ETO to initiate a mouse model mimicking human acute myeloid leukemia. Cell Physiol Biochem 2014;33(1):78–87.
40. Valk PJ, Bowen DT, Frew ME, Goodeve AC, Löwenberg B, Reilly JT. Second hit mutations in the RTK/RAS signaling pathway in acute myeloid leukemia with inv(16). Haematologica 2004;89(1):106.
41. Lugthart S, Gröschel S, Beverloo HB, et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28(24):3890–3898.
42. Haferlach C, Bacher U, Haferlach T, et al. The inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) is frequently accompanied by alterations of the RUNX1, KRAS and NRAS and NF1 genes and mediates adverse prognosis both in MDS and in AML: a study in 39 cases of MDS or AML. Leukemia 2011;25(5):874–877.
43. Hinai AA, Valk PJ. Review: Aberrant EVI1 expression in acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2016;172(6):870–878.
44. Kataoka K, Kurokawa M. Ecotropic viral integration site 1, stem cell self-renewal and leukemogenesis. Cancer Sci 2012;103(8):1371–1377.
45. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways. Blood 2015;125(1):133–139.
46. Lavallée VP, Gendron P, Lemieux S, D'Angelo G, Hébert J, Sauvageau G. EVI1-rearranged acute myeloid leukemias are characterized by distinct molecular alterations. Blood 2015;125(1):140–143.
47. Goemans BF, Zwaan CM, Miller M, et al. Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia. Leukemia 2005;19:1536.
48. Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). Leukemia 2006;20:965.
49. Wang M, Yang C, Zhang L, Schaar DG. Molecular mutations and their cooccurrences in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. Stem Cells Int 2017;2017:6962379.
50. Hiorns LR, Cotter FE, Young BD. Co-incident N and K ras gene mutations in a case of AML, restricted to differing cell lineages. Br J Haematol 1989;73(2):165–167.
51. Kuchenbauer F, Schoch C, Kern W, Hiddemann W, Haferlach T, Schnittger S. Impact of FLT3 mutations and promyelocytic leukaemia-breakpoint on clinical characteristics and prognosis in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 2005;130(2):196–202.
52. Gale RE, Hills R, Pizzey AR, et al. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia. Blood 2005;106(12):3768–3776.
53. Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, et al. FLT3, RAS, and TP53 mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 2001;97(11):3589–3595.
54. Kadia TM, Kantarjian H, Kornblau S, et al. Clinical and proteomic characterization of acute myeloid leukemia with mutated RAS. Cancer 2012;118(22):5550–5559.
55. Yang X, Qian J, Sun A, et al. RAS mutation analysis in a large cohort of Chinese patients with acute myeloid leukemia. Clin Biochem 2013;46(7–8):579–583.
56. Liu X, Ye Q, Zhao XP, et al. RAS mutations in acute myeloid leukaemia patients: A review and meta-analysis. Clin Chim Acta 2019;489:254–260.

## Podíl autorů na přípravě rukopisu

AĎ – návrh a příprava první verze rukopisu, finalizace rukopisu
DAT, AF, MČ, ZH, JM – revize rukopisu
IJ – revize rukopisu a schválení finální verze

## Poděkování

Práce vznikla za finanční podpory projektu MŠMT (MUNI/A/1105/2018) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

*Do redakce doručeno dne 2. 8. 2019.*
*Přijato po recenzi dne 10. 10. 2019.*

**Mgr. Anna Ďuriníková**
Centrum molekulární biologie a genové terapie
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: Durinikova.Anna@fnbrno.cz

Inzerce A1910052595 ▶