

Fenotypová plasticita leukemických buněk a její genetický podklad – vztah k terapii a detekci minimální reziduální nemoci

NV15-28525A

Řešitel: MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D.

Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole

Spolupracovníci: MUDr. Michaela Nováková, Ph.D.; Mgr. Karel Fišer, Ph.D.; MUDr. Markéta Kubričanová-Žaliová, Ph.D.

Akutní leukémie jsou nádorová onemocnění vznikající maligní transformací buněčných prekurzorů krvetvorby v různých fázích vývoje. Dělíme je na dvě základní podskupiny s odlišnou strategií léčby: akutní myeloidní (AML) a akutní lymfoidní leukémii (ALL). Oba subtypy se především rozlišují při morfologickém a imunologickém vyšetření. Incidence AML stoupá s věkem a je relativně vzácná v dětském věku. ALL je naopak častějším subtypem u dětí. Prognóza AML u dětí je obecně horší než ALL. U většiny pacientů nebývá problém rozlišit obě formy, přesto pro mezinárodní studie bylo třeba vyvinout jednotná guidelines i laboratorní a interpretační postupy zajišťující vzájemnou porovnatelnost dat. U asi 4 % leukémií nejsou nálezy v diagnóze zcela jednoznačné pro myeloidní, resp. lymfoidní linii a tyto leukémie nazýváme jako leukémie smíšeného fenotypu (mixed phenotype leukemia – MPAL) nebo leukémie nejasné linie (acute leukemia of ambiguous lineage-ALAL).

V rozsáhlé mezinárodní studii řešitelé prokázali u těchto pacientů lepší prognózu, pokud byli léčeni lymfoidními léčebnými protokoly. Oblastí zájmu řešitelského týmu je tzv. přesmyk z lymfoidní do myeloidní linie v průběhu časné fáze léčby ALL. V extrémní podobě během prvního týdne léčby dojde k dramatické změně lymfoidního fenotypu na fenotyp připomínající AML. V roce 2014 řešitelé popsali asociaci s aberantní expresí antigenu CD2 (LFA-2) a delecí genu ERG, která ale nebyla přítomná u všech pacientů s tímto fenoménem. Fenomén přesmyku představuje extrémní formu liniové plasticity a řešitelé dosud nebyli schopni identifikovat genetické aberace zodpovědné za přesmyk. V posledních letech došlo k masivnímu rozvoji celogenomových metod, zejména sekvenování RNA (RNA-seq) umožňující identifikaci dosud nepopsaných mutací nejen v hematologii. Bylo prokázáno, že u pacientů s přesmykem do myeloidní linie asi v 70% je nalezena aberace genu DUX4. Pomocí RNA-seq byla prokázána zvýšená exprese genu CLEC12A (CLL-1, CD371) a posléze řešitelé prokázali zvýšenou expresi i na proteinové úrovni pomocí průtokové cytometrie. Jeden znak tedy dokáže identifikovat většinu pacientů s přesmykem. I přes dramatickou změnu fenotypu do myeloidní linie se ukazuje jako efektivní pokračování v léčbě dle ALL protokolu. V minulosti mohlo docházet k přeřazování těchto pacientů do myeloidních protokolů a částečně se mohli tito pacienti ztrácet ze sledování. V průběhu přesmyku dochází ke ztrátě lymfoidních znaků včetně antigenu CD19. V současné době jsou dostupná léčiva cílící na molekulu CD19 (blinatumomab, CAR--T buňky) a je tedy zásadní znát před zahájením této léčby, zda došlo nebo nedošlo ke ztrátě této molekuly, zároveň liniový přesmyk do myeloidní linie může vzniknout v průběhu anti-CD19 léčby. Výrazná změna fenotypu je i komplikací detekce tzv. minimální reziduální nemoci (MRN) v průběhu terapie a v rámci mezinárodní studie byly

definovány postupy, jak maximálně zvýšit citlivost a výpovědní hodnotu detekce MRN pomocí průtokové cytometrie.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2019