

Biologie BCR/ABL1-pozitivních leukémií

NV16-30186A

Řešitel: prof. MUDr. Jan Zuna, Ph.D.

Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Spolupracovníci: Mgr. Lenka Hovorková, Ph.D.; MUDr. Markéta Kubričanová Žaliová, Ph.D.; prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.; prof. MUDr. Tomáš Kalina, Ph.D.

Cílem projektu bylo analyzovat z biologického a klinického pohledu leukémie s fúzním genem BCR-ABL1, který je typickou primární aberací chronické myeloidní leukémie (CML), ale vyskytuje se i u části akutních lymfoblastických leukémií (ALL). Současná léčba obou onemocnění využívá specifické tyrozin kinázové inhibitory (TKI), u CML zpravidla v monoterapii, u ALL v kombinaci s intenzivní chemoterapií; část pacientů s CML i ALL je indikována k transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Přes významné zlepšení prognózy, které TKI přinesly, patří ALL s fúzí BCR-ABL1 stále mezi nejrizikovější formy akutní leukémie.

V rámci projektu se řešitelé zabývali monitorováním průběhu onemocnění u dětských i dospělých pacientů s ALL a CML, prognostickým významem a standardizací sledování zbytkové nemoci, optimalizací algoritmu možného vysazení dlouhodobé léčby TKI. Odhalili, že u zhruba 20 % pacientů s BCR-ABL1-pozitivní ALL je fúze BCR-ABL1 přítomna nejen v lymfoidních leukemických buňkách, ale i v části populace B i T lymfocytů mimo hlavní ALL klon a také v buňkách myeloidních. Tím biologie těchto případů připomíná spíše CML v lymfoidní blastické krizi a tuto nově definovanou podskupinu tak řešitelé pojmenovali „CML-like“ leukémie. U těchto leukémií analyzovali expresní profily, in-vitro odpověď na TKI, charakteristiky zlomů, biologické pozadí vzniku a průběhu onemocnění a v neposlední řadě i jeho klinické chování. Pilotní data naznačují, že pacienti s touto formou leukémie mají významně lepší prognózu, pokud je u nich provedena časná transplantace kmenových buněk krvetvorby. Na základě těchto výsledků bylo řešitelům svěřeno vedení nové biologicko-klinické studie v rámci největšího mezinárodního protokolu pro léčbu dětské BCR-ABL1-pozitivní ALL (EsPhALL). Ta by měla definovat optimální léčbu pro prognosticky nepříznivou podskupinu „CML-like“ leukémií.

Výsledkem projektu je tedy definování nové, biologicky i klinicky významné podskupiny „CML-like“ leukémií, podíl na celosvětové standardizaci monitorování transkriptu BCR-ABL1, na studii vlivu hladin reziduální nemoci u dětských BCR-ABL1-pozitivních ALL na prognózu a na studii optimalizace vysazování dlouhodobé terapie TKI u pacientů s CML. Konkrétními výstupy jsou pak vedení vědecké studie v rámci mezinárodního konsorcia EsPhALL a články v časopisech v prvním decilu oboru hematologie (Blood, Leukemia, Haematologica), zejména článek definující „CML-like“ podskupinu leukémií, publikovaný v časopise Blood (IF 17,5), doprovázený editorialem a následně zvolený do dvouměsíčního výběru „Editors' Choice“.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2020