

Abstrakt

Fúzní gen BCR-ABL1 je charakteristický pro pacienty s chronickou myeloidní leukémií (CML), je však možné jej detekovat i u části pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). U pacientů s BCR-ABL1-pozitivní ALL jsou k hodnocení odpovědi na léčbu a stanovení minimální reziduální nemoci (MRN) využívány dva přístupy – kvantifikace klonálních přestaveb imunoreceptorových genů (Ig/TCR) na DNA úrovni a stanovení exprese BCR-ABL1. Zavedli jsme metody k nalezení genomického přechodu BCR-ABL1 a intronové zlomy využili k monitorování MRN i kvantifikací BCR-ABL1 na DNA úrovni. Srovnání hladin MRN získaných kvantifikací přestaveb Ig/TCR a BCR-ABL1 na DNA úrovni u konsektivní kohorty 47 dětských pacientů ukázalo dlouhodobě zvýšené hladiny fúzního genu přibližně u 25 % pacientů. U těchto pacientů bylo možné detekovat fúzní gen nejen v ALL blastech, ale i v buněčných typech, které nenesou klonální přestavby Ig/TCR (T-lymfocyty, myeloidní buňky). Tuto novou podskupinu leukémie s přítomností BCR-ABL1-pozitivních buněk ve více liniích jsme – na základě podobnosti s CML – označili jako „CML-like“. Naše probíhající studie je zaměřena na prognostický vliv tohoto multiliniového postižení.

Celkem jsme genomickou fúzi BCR-ABL1 našli u 428 pacientů (jedná se o dosud nejrozsáhlejší kohortu pacientů), a tak bylo možné provést analýzu fúzních sekvencí. Na základě našich dat se zdá, že za spojení obou fúzních partnerů je zodpovědný proces nehomologního spojování konců.

Na rozdíl od pacientů s BCR-ABL1-pozitivní ALL mají dětští pacienti s vysoce hyperdiploidní (HHD) ALL (s 51 – 67 chromosomy v leukemických buňkách) velmi dobrou prognózu. Některé studie však do skupiny HHD ALL zařazují pacienty s DNA indexem ($DNA_i \geq 1,16$; nezahrnují tak pacienty s nižší ploidií a možnou horší prognózou. Vyšetřili jsme 89 pacientů s HHD ALL s nízkým $DNA_i < 1,16$ (LDi) a vysokým $DNA_i \geq 1,16$ (HDi). Ve skupině pacientů s HDi-HHD bylo více těch s (kombinovanými) trizomiemi s pozitivním prognostickým dopadem (především kombinovaná trizomie 4 a 18) a pacienti s HDi-HHD byli jen vzácně stratifikováni do léčebného ramene s vysokým rizikem relapsu onemocnění. Expresní analýza ukázala na biologické rozdíly mezi HDi-HHD a LDi-HHD pacienty.

Naše data týkající se podskupin BCR-ABL1 a HHD leukémií přináší nové poznatky o biologii dětských leukémií a mohou mít vliv na jejich terapii i prognózu.