

## Abstrakt

---

Akutní leukémie patří mezi nejčastější nádorové onemocnění u dětí. Rozeznáváme dva základní typy onemocnění dle linie, ze které leukemické blasty pochází – lymfoidní (ALL) a myeloidní (AML). Hlavním zaměřením této práce jsou leukémie ležící na pomezí těchto dvou skupin. Asi 2-5% leukémií v diagnóze nese znaky obou linií a nelze je přesně zařadit. V retrospektivní mezinárodní studii jsme zjistili lepší celkové přežití u pacientů léčených dle lymfoidního typu protokolu v porovnání s pacienty léčenými myeloidním typem protokolu, především pokud byl na blastech přítomný znak CD19.

Další příklad plasticity leukemických buněk jsou ALL s časným přesmykem do monocytární linie. V konsekutivní kohortě jsme prokázali tento fenomén u 8% s B-prekurzorovou ALL. Objasnili jsme, že tento jev se nejčastěji vyskytuje u leukémií s aberacemi *DUX4r*, *PAX5-P80R* a *ZNR384r*. Z důvodu ztráty B lymfoidních znaků dochází k diskrepanci mezi minimální reziduální nemocí (MRN) vyšetřovaných dle průtokové cytometrie a dle přestaveb imunoreceptorových genů pomocí PCR. Transdiferenciaci do monocytární linie jsme zkoumali i pomocí hmotnostní cytometrie a určili sekvenci změn povrchových proteinů a transkripčních faktorů u jednotlivých genetických subtypů pomocí nového algoritmu tviblini.

V současné době se postupně do léčebných protokolů dostávají cílená léčiva včetně monoklonálních protilátek. Daratumumab je nový nadějný lék používaný experimentálně u relabovaných ALL. Tento lék byl použit u pěti pacientů s relapsem ALL. U dvou pacientů s nedostatečnou odpovědí jsme zjistili zdánlivou ztrátu CD38 na blastech, kdy došlo k zablokování vazebného místa pro fluorescenční protilátku daratumumabem, který zůstává navázaný na leukemických buňkách.

Zhodnotili jsme MRN v den 8 v kostní dřeni u 290 pacientů léčeným protokolem ALL IC BFM 2002. Pacienti s  $\geq 60\%$  blastů ve dřeni měli horší prognózu než pacienti s  $<60\%$  blastů. Nicméně lze tento časový bod nahradit odběrem v den 15.

**Klíčová slova:** akutní leukémie, hmotnostní cytometrie, imunoterapie, liniová plasticita leukemických buněk, minimální reziduální nemoc, průtoková cytometrie, přesmyk do monocytární linie