

## ABSTRAKT

Lymfom z buněk pláště (MCL) zůstává nadále jedním z nejobtížněji léčitelných B-buněčných lymfomů, který se vyznačuje častými relapsy a nepříznivým průběhem. Zejména vysoce riziková, relabující a refrakterní pacienti naléhavě potřebují efektivnější terapeutické přístupy. Současná míra poznání genetického profilu a klonálního vývoje u relabujících pacientů, jež by mohla vést ke zlepšení prognózy těchto pacientů, je stále nedostatečná. Skupina agresivních non-hodgkinských lymfomů (NHL), kam patří i MCL, rovněž postrádá dostatečně efektivní preklinické modely, jejichž komplexní charakterizace je zásadní pro vývoj spolehlivých experimentálních systémů a poznání biologie choroby.

Naše celoexomová analýza 25 párových vzorků, získaných od pacientů s MCL a odebraných při stanovení diagnózy a při relapsu po standardní imunochemoterapii, prokázala významnou klonální evoluci během progresu onemocnění. Rezistentní (sub)klony, obohacené o závažné genetické aberace, zejména inaktivace genů *TP53* a *CDKN2A*, byly s největší pravděpodobností přítomny již v době diagnózy a následně selektovány léčbou. V relapsu vykazovaly tyto klony vyšší genetickou heterogenitu, vyjádřenou zvýšenou mutační náloží, rozsáhlejší a početnější změny v množství genových kopií, a výrazně vyšší alelické frekvence mutací *TP53*. Identifikovali jsme rovněž potenciální nové kandidátní geny spojené s relapsem, mimo jiné *LRP1B*, *KMT2D*, *SP140*, *NOTCH1/2*, *PIK3CA* a *GNA14*, což poukazuje na komplexní klonální dynamiku a naznačuje možné biologické mechanismy rezistence. Tato zjištění současně podtrhují omezenou účinnost současné chemoimunoterapie u pacientů s inaktivací *TP53* a *CDKN2A* a podporují časně zařazení inovativních léčebných strategií, jako je imunoterapie s geneticky modifikovanými autologními T-lymfocyty, u této vysoce rizikové skupiny.

Současně jsme provedli detailní charakterizaci 15 nově vyvinutých myších modelů (PDX) odvozených od pacientů s agresivními lymfomy, reprezentovanými lymfomem z buněk pláště, difuzním velkobuněčným B-lymfomem, Burkittovým lymfomem a T-buněčnými lymfomy. Celoexomová analýza potvrdila, že PDX modely věrně kopírují genetický profil původních lymfomů, včetně mutačního spektra a změn počtu genových kopií. Podrobná histopatologická analýza však odhalila některé fenotypové odlišnosti. PDX nádory vykazovaly agresivnější morfolonii, vyšší proliferativní aktivitu a významnou ztrátu homogenity nádorového mikroprostředí. V rámci analýzy nebyly detekovány lidské nemaligní imunitní buňky, nádory rovněž postrádaly infiltraci myšími makrofágy, a vaskularizace byla tvořena pouze myšími cévami s výrazně nižší hustotou a plochou cév ve srovnání s původními biopsiemi. Tyto rozdíly

ukazují, že ačkoliv jsou PDX modely mimořádně cenným translačním nástrojem, vykazují menší závislost na lidských složkách mikroprostředí a jejich využití by proto mělo být posuzováno s opatrností zejména ve studiích zaměřených na angiogenezi, imunitní odpověď či terapie, cílící na mikroprostředí.

Obě výše zmíněné studie, detailně popsané v této práci, tak rozšiřují naše poznání patogeneze agresivních lymfomů, v čele s MCL, a přinášejí klíčové podněty pro jejich další translační výzkum. Ukazují, jak chemoimunoterapie formuje klonální vývoj selekcí geneticky komplexních a terapii odolných subklonů, a svým klinickým přesahem podtrhují potřebu zařazení nových terapeutických strategií již v úvodu léčby. Současně dokládají, že PDX modely jsou sice nepostradatelným, avšak ne zcela bezchybným nástrojem, který věrně zachovává zásadní genetické charakteristiky agresivních lymfomů, a to i přes změny v nádorovém mikroprostředí. Studie tak zdůrazňuje jejich přednosti i limity v preklinickém a klinickém výzkumu. Celkově tato práce poskytuje řadu nových patofyziologických poznatků o genetickém prostředí MCL a pevný základ pro zdokonalení rizikové stratifikace této choroby. Rovněž dokládá vysokou relevanci experimentálních modelů v translačním a klinickém výzkumu, s konečným cílem urychlit vývoj účinnějších terapií pro agresivní lymfomy.

**Klíčová slova:** agresivní lymfomy, lymfom z buněk pláště, genetická krajina, klonální vývoj, xenografty odvozené od pacientů