

## Souhrn

Periferní kmenové buňky jsou v současné době hlavním zdrojem hemopoetických kmenových buněk pro účely autologních i alogenních transplantací. Na souborech pacientů a dárců, kteří byli mobilizováni k odběru HSC, jsme studovali klinické i laboratorní premobilizační a předodběrové parametry a posuzovali jsme jejich schopnost predikovat efektivitu mobilizace.

Při mobilizaci pacientů s chronickou lymfatickou leukémií a mnohočetným myelomem kombinací chemoterapie a růstového faktoru granulopoezy (G-CSF) byla zjištěna závislost hladiny CD34+ buněk cirkulujících v periferní krvi na parametrech krevního obrazu před zahájením mobilizace: hladina hemoglobinu, trombocytů. Pacienti s mnohočetným myelomem a s hemoglobinem > 108 g/l měli 3.35 x vyšší šanci na úspěšnou mobilizaci ve srovnání s pacienty s nižší vstupní hodnotou. U pacientů s CLL byla důležitým predikátorem výsledku mobilizace doba od poslední chemoterapie do mobilizačního pokusu (při intervalu < 2 měsíce pouze 8 % úspěšných mobilizací, při intervalu > 2 měsíce 50 % úspěšných mobilizací,  $p=0.0098$ ).

Na souboru zdravých dárců byl posuzován zejména vliv věku dárce na efektivitu mobilizace. Ukázalo se, že existuje negativní vztah mezi věkem dárce a množstvím CD34+ buněk vyplaveným do periferní krve ( $p<0.0001$ ,  $r_s = -0.40$ ) nebo odebraným v aferézním produktu ( $p<0.0001$ ,  $r_s = -0.39$ ). Vyšší věk alogenního dárce znamená zvýšené riziko suboptimální mobilizace a získání nedostatečného transplantátu. Sledovali jsme také výskyt nežádoucích účinků mobilizace a odběrů. Aferézy byly dobře tolerované u všech dárců, nicméně u starších jedinců byl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích reakcí (29 % vs. 15 %,  $p=0.0096$ ).

Byly testovány změny plazmatických hladin některých cytokinů a exprese některých adhezivních molekul na CD34+ buňkách vyvolané působením G-CSF. Při porovnávání předmobilizačních hladin cytokinů mezi dobře a špatně mobilizovatelnými dárci byl nalezen rozdíl pro sICAM-1 a hraničně i pro IL-6. Dále byl stanoven cut-off odlišující špatně a dobře mobilizovatelné dárce ještě před zahájením aplikace G-CSF, a to jak pro sICAM-1 (cut-off 100 ng/ml, odds ratio 4.8,  $p=0.0206$ , 95 % CI: 1.27 – 18.11) tak pro IL-6 (cut-off 32 pg/ml, odds ratio 15.6,  $p=0.0112$ , 95 % CI: 1.87 – 130.18). Vyšetřením exprese adhezivních molekul byl zjištěn negativní vztah mezi hladinou CD34+ buněk v den +5 mobilizace a expresí antigenů CD11a ( $p=0.0002$ ,  $r_s = -0.59$ ) a CD184 ( $p=0.0075$ ,  $r_s = -0.44$ ). Snížená exprese adhezivních molekul na mobilizovaných CD34+ buňkách odpovídala snížené adhezi k dřevěnému stromatu a lepší mobilizovatelnosti.

Dále jsme prověřovali míru mezilaboratorní variability měření CD34+ buněk, které je nezbytné pro posuzování efektivity mobilizace i kvality transplantátu. Opakované provedení externí kontroly kvality vedlo ke snížení variability mezi jednotlivými laboratořemi.

Lze konstatovat, že při mobilizaci HSC je možné stanovit prediktivní faktory, které spoluurčují výsledek mobilizace. Žádný z těchto faktorů není schopen samostatně předpovědět výsledek mobilizace, ale jejich kombinace může prospektivně identifikovat špatně mobilizovatelné pacienty nebo dárce a umožnit modifikaci mobilizačního schématu.