

Abstrakt:

Maligní lymfoproliferace zahrnují vysoce heterogenní skupinu nádorů vycházejících z lymfocytů, tj. lymfomů (Non-Hodgkinových – NHL, i Hodgkinova), leukémií, mnohočetného myelomu a dalších. V současnosti je známa řada chromosomových aberací jak s diagnostickým, tak prognostickým významem, což zařadilo molekulárně cytogenetické analýzy genomu nádorových buněk mezi důležitá vyšetření. Disertace se věnuje především chronické lymfocytární leukémii (CLL), která patří mezi periferní B lymfoproliferace a je nejčastějším typem leukémie. Metodou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) jsme vyšetřovali přítomnost čtyř nejčastějších aberací (delece 13q14, delece genu *ATM* a *TP53* a trisomie 12), doplněnou u části pacientů o detekci aberací genu *IgH*, a porovnali jsme nálezy s dalšími faktory a klinickými charakteristikami.

Práce ukazuje, že vyšetření klasického karyotypu je relativně málo relevantní. Metoda FISH byla pro záchyt aberací u CLL mnohem přínosnější. Přítomnost žádné ze čtyř zmíněných aberací není pro CLL specifická, má však prognostický význam, zejména delece *TP53*. Detekce některých translokací *IgH* genu je nepostradatelná v diferenciální diagnostice CLL a dalších NHL (velkobuněčného, folikulárního, Burkittova lymfomu, lymfomu z buněk plášťové zóny).

Věnovali jsme se potvrzení významu jednotlivých aberací u CLL a naše výsledky potvrdily význam prognostických hierarchických skupin. Příznivou prognózu dle hodnocení celkového přežití měly normální nálezy a záchyt delece 13q (bez jiné aberace), střední trisomie 12, a nejhorší prognózu delece genů *ATM* a *TP53*.

Velká část disertace je věnována klonálnímu vývoji (KV) u CLL, studovaná v souboru 292 nemocných s opakovanými vyšetřeními pomocí FISH. Byly hledány rizikové faktory pro získání jednotlivých aberací a jejich vliv na přežití. Pro deleci 13q a 11q byl nalezen jediný faktor, a to doba mezi prvním vyšetřením a vyšetřením zachycujícím KV. Prognosticky nejhorší možný KV – získání delece *TP53* výrazně zkrátil celkové přežití, byl spojen s nemutovaným stavem *IgVH* genů, pozitivitou exprese CD38 a ZAP-70, a s předchozím podáním chemoterapie.

Disertační práce zahrnuje jak komentáře k vlastním publikačním výstupům bezprostředně související s tématem, tak výsledky rozšířených souborů dosud nepublikovaných.

Klíčová slova: cytogenetické aberace, FISH, CLL, KV, NHL.