

## Abstrakt

Akutní leukémie (AL) představují heterogenní skupinu maligních onemocnění krve tvorby s různou prognózou. Díky této různorodosti AL nelze s jistotou predikovat odpověď pacienta na léčbu. Proto je velmi důležité sledovat množství zbytkové maligní populace buněk po léčbě, tzv. minimální reziduální nemoc (MRN). K detekci MRN se běžně využívají přestavby těžkého řetězce imunoglobulinu nebo genů pro T-buněčný receptor, rekurentní cytogenetické abnormality a mutace v hematologicky významných genech. Zatímco u naprosté většiny dospělých pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií je pomocí rutinního screeningu identifikován cíl pro sledování MRN, u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií nalézáme vhodný cíl pouze u poloviny případů. Z tohoto důvodu je velmi žádoucí identifikovat nové specifické markery leukemických blastů, které budou sloužit ke sledování MRN u pacientů, u nichž nebyla nalezena žádná ze standardně vyšetřovaných aberací.

Cílem dizertační práce bylo vyvinout novou flexibilní strategii pro mapování zlomů aberovaných chromozomů na nukleotidovou úroveň a navrhnout klonálně specifický PCR test pro sledování MRN u pacientů s AL (resp. s AML).

Kombinací cytogenetických (pruhování chromozomů, mikrodisekce chromozomů), molekulárně-cytogenetických (mFISH, mBAND) a molekulárně-biologických (sekvenování DNA, long-range PCR, real-time PCR) metod jsme v karyotypu pacientů s AL identifikovali unikátní chromozomové aberace a charakterizovali nukleotidové sekvence zlomových míst těchto aberací. Finálním produktem je molekulární test pro real-time PCR, který umožnil senzitivně sledovat MRN.

S použitím výše uvedených technik jsme zamapovali chromozomové zlomy u 5 pacientů s diagnózou AL. Příprava testu pro real-time PCR poté umožnila sledovat a kvantifikovat populaci buněk nesoucích chromozomovou aberaci identifikovanou v záchytu onemocnění. Srovnání nově vytvořeného testu se standardním testem využívaným v rutinní praxi ukazuje, že popsáním postupem nalezené molekulární markery mohou být využity ke sledování MRN u pacientů s AL.

Zde popsán přístup otevírá nové možnosti charakterizace unikátních chromozomových zlomů. Předložená práce jasně ukazuje, že mapování chromozomových aberací až na úroveň nukleotidů je pro vybrané pacienty s AL realizovatelné a vhodné pro standardní klinickou praxi.

**Klíčová slova:** Akutní leukémie, chromozomová mikrodisekce, molekulární marker, minimální reziduální nemoc, personalizovaná medicína