

Abstrakt

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Andrea Wagnerová

Školitel: prof. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D., Mgr. Kateřina Černá Pilátová, Ph.D.

Název diplomové práce: Jednonukleotidové polymorfizmy v patogenezi neoplazií ze zralých B-buněk

Chronická lymfatická leukémie (CLL – Chronic lymphocytic leukemia) je onemocnění charakterizované klonální proliferací B-lymfocytů. CLL patří mezi nejčastější lymfoproliferativní onemocnění s řadou definovaných rizikových faktorů, nicméně etiopatogeneze zůstává do jisté míry neobjasněna. V posledních 10–15 letech se objevují různé studie, které hovoří především o genetické predispozici k tomuto onemocnění. Působení vnějších faktorů v etiologii CLL prokázáno nebylo. V souvislosti s CLL je také definovaný asymptomatický stav, označovaný jako monoklonální B-lymfocytóza (MBL – Monoclonal B-cell lymphocytosis), často popisovaný jako prekurzorový k CLL.

Byla provedena imunofenotypizace lymfocytů průtokovou cytometrií u jedinců v kontrolní skupině (100 osob) a ve skupině CLL/MBL (pacienti s diagnózou CLL nebo MBL, 50 osob). U všech jedinců kontrolní a CLL/MBL skupiny byly vyšetřeny vybrané genetické polymorfizmy (rs17483466, rs735665, rs7176508, rs872071, rs13397985), které byly v jiných studiích asociovány s výskytem CLL, MBL. Cílem bylo porovnat zastoupení genotypů u kontrolní a CLL/MBL skupiny a zhodnotit asociaci testovaných jednonukleotidových polymorfizmů s onemocněním CLL, MBL se zaměřením na pacienty, u nichž byla současně diagnostikována solidní malignita.

Pacientům z CLL/MBL skupiny byla na základě výsledků stanovení krevního obrazu, analýzy periferní krve průtokovou cytometrií stanovena diagnóza CLL (37 případů), v případě nenaplnění početních (nízký počet klonálních B-lymfocytů) či klinických kritérií byla stanovena diagnóza MBL (13 případů). Pacienti s diagnózou MBL byli kategorizováni do skupiny s nízkým nebo vysokým počtem cirkulujících klonálních B-lymfocytů. Výsledný imunofenotyp všech pacientů byl stejný: typický pro klonální buňky CLL (CD5+ CD23+ CD20^{dim}). Jeden z 5 vyšetřovaných polymorfizmů, rs735665, byl stanoven jako signifikantní pro zvýšené riziko onemocnění CLL i MBL ($p = 0,007$). V souvislosti s počtem rizikových alel v genotypu byl pozorován trend ke zvýšenému riziku onemocnění CLL nebo MBL při vyšším zastoupení rizikových alel u polymorfizmů (rs17483466, rs735665, rs7176508, rs13397985).

V patogenezi onemocnění CLL i MBL se uplatňuje celé spektrum faktorů. Rizikovým faktorem je prokazatelně vyšší věk jedince. Dalším významným faktorem je rodinná anamnéza – zejména prvostupňoví příbuzní pacientů s CLL mají vyšší riziko rozvoje CLL (tzv. familiární forma) než je tomu u pacientů bez rodinné zátěže. S tím souvisí genetická predispozice k CLL/MBL, tedy změny na chromozomální i molekulární úrovni.