

regulujú transkripciu v závislosti od prítomnosti ligandu. Bez potrebného ligandu interagujú s korepresorom, čím reprimujú transkripciu génov. Pomocou tohto mechanizmu proteínu možno rozlišovať medzi zdravými a abnormálnymi myeloidnými hematopoetickými bunkami (17). Prognóza pacientov je pri použití liečby ATRA (kyselina all-trans retinová, aktívny metabolit vitamínu A) a pri náležitej starostlivosti pomerne priaznivá. Liečba pomocou ATRA v kombinácii s ATO (oxid arzenitý) je vhodná pri počiatočných štádiách APL (18). Keďže gén *PML* má za normálnych okolností funkciu tumor supresora, vo fúzii s *RARA* je jeho funkcia blokována a bunka nemá kontrolovanú bunkovú smrť. ATRA je schopná degradovať fúzny gén *PML-RARA* a ATO podporuje nematurované leukocyty k samo deštrukcii. Liečba pomocou ATRA+ATO má oproti kombinácii ATRA+chemoterapia výrazne silnejšie a trvalejšie antileukemické účinky, pri vysoko rizikových pacientoch sa stále štandardne využíva kombinácia ATRA+chemoterapia (20, 21). Celkové prežitie pacientov dosahuje až 89 % (19).

## Fúzie génu MLL

Gén *MLL* je lokalizovaný na 11q23 a fúzuje s viac ako 60 rôznymi partnerskými chromozómami. Najbežnejšie translokácie v AML sú *MLL-AF9* t (9;11) a *MLL-AF6* t (6;11). Mutácie *MLL* vznikajú *de novo* a vedú u ľudí k vzniku AML (5–6 %) a ALL (5–10 %) (22). Prítomnosť prešmykov 11q23 je podstatne vyššia u pediatrickej ALL a dojčenskej AML. Asociácia medzi *MLL* translokáciami a jej dopadom na AML je oveľa komplikovanejšia ako u ALL. Uvádza sa, že najbežnejšia fúzia *MLL* v AML, *MLL-AF9*, je spojená s prechodnou až dobrou prognózou (23). Sľubnou cestou na liečbu AML indukovanej *MLL* génom je inhibícia DOT1L (DOT1-podobná histón H3K79 metyltransferáza (24). Zhrnutie AML PFG a ich charakteristík je v Tabuľke 1.

## Výhody pupočníkovej krvi pre transplantáciu PFG+ detí

Pupočníková krv (UCB) predstavuje alternatívny zdroj, ktorý umožňuje spätnú analýzu prenatálneho potenciálneho PFG. Jednou z možností sú aj Guthrieho karty, ktoré ale zriedka obsahujú viac ako 10<sup>5</sup> buniek (31), preto je pri identifikácii detí s rizikom vzniku PFG+ leukémie vhodnejší skrining UCB. Všeobecne má UCB aj oproti kostnej dreni (BM) niekoľko výhod, medzi ktoré patrí bohatá a okamžitá dostupnosť, ľahký odber, darovanie bez rizika, znížené riziko infekcie prenášanej krvou a znížené riziko „graft-versus-host“ komplikácií. V porovnaní s dospelou BM sú bunky UCB menej zrelé, majú dlhšie teloméry a väčší proliferatívny potenciál. U pediatrickej ALL je transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) bežná u detí s mimoriadne vysokými rizikovými vlastnosťami, napr. hypodiploidia, zlyhanie indukcie (32).

## LITERATURA

- Škorvaga M, Nikitina E, Kubes M et al. Incidence of Common Preleukemic Gene Fusions in Umbilical Cord Blood in Slovak Population. *PLoS ONE* 2014; 9(3).
- Greaves M F, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 639–649.
- Mori H, Colman S M, Xiao Z et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 8242–8247.
- Košík P, Škorvaga M, Belyaev I. Incidence of preleukemic fusion genes in healthy subjects. *Neoplasma* 2016; 63(5): 659–672.
- Košík P, Škorvaga M, Durdík M et al. Low numbers of preleukemic fusion genes are frequently present in umbilical cord blood without affecting DNA damage response. *OncoTarget* 2017; 8: 35824–35834.
- Basecke J, Cepek L, Mannhalter C et al. Transcription of AML1/ETO in bone marrow and cord blood of individuals without acute myelogenous leukemia. *Blood* 2002; 100(6): 2267–2268.
- Song J, Mercer D, Hu X et al. Common leukemia- and lymphoma-associated genetic aberrations in healthy individuals. *J Mol Diagn* 2011; 13(2): 213–219.

Vďaka relatívne nízkej účinnosti chemoterapeutickej liečby detskej AML sa u detí v remisii bežne používa alogénna HSCT (33). Alogénna HSCT je navyše jedinou liečebnou metódou na terapiu zriedkavých detských leukémií, ako je chronická myeloidná leukémia, juvenilná myelomonocytová leukémia a myelodysplastické syndrómy (32). Autológna transplantácia UCB sa používa predovšetkým pri poraneniach mozgu (82 %) (34). Okrem toho sa jej prínosné terapeutické účinky prejavili najviac u detí s hemoglobínopatiami a dedičnými metabolickými chorobami, ako sú Hurlerov syndróm, Krabbeov syndróm a metachromatická leukodystrofia (35).

## Záver

Akútna myeloidná leukémia je charakterizovaná nekontrolovanou proliferáciou nediferencovaných blastov v periférnej krvi a kostnej dreni. Ak nie je včas diagnostikovaná, pacient umiera v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov. Inhibícia správnej tvorby krvných elementov je spôsobená génovými mutáciami, ktoré nastávajú **v génoch zodpovedných za reguláciu bunkového cyklu, rastu a delenia**. Leukemické bunky majú v svojej DNA špecifické miesta zlomu, vďaka ktorým sú leukemické klonu spoľahlivo detekovateľné. Protoonkogény často fúzujú so silnými promotormi, čo spôsobuje kaskádu udalostí vedúcich k tumorigenéze. Celosvetová incidencia tohto ochorenia je 2,5–4/100 000 ročne, a zvyšuje sa s pribúdajúcim vekom. Incidencia AML na Slovensku je približne 6–8 prípadov za rok. Pacienti pod 60 rokov dosahujú kompletnú remisiu v 60–80 %. Po dosiahnutí kompletnej remisie prežívajú dlhodobo 25–30 % pacientov. Prognóza AML je variabilná a závislá hlavne od molekulárno-genetických zmien. K nepriaznivým prognostickým faktorom patrí typ M0, M5 M6 a M6 AML, vyšší vek a celkový horší zdravotný stav, zlá reakcia na prvú indukciu, pridružená leukémia, či vysoká koncentrácia LDH. Terapie prebieha na špecializovaných pracoviskách, s cieľom maximálnej redukcie leukocytov, eradikácie leukemických klonov a obnovy hematopoézy. Pacienti mladší ako 60 rokov **sú liečení chemoterapiou podľa guidelinov, prípadne alogénnou transplantáciou kostnej drene**. V porozumení patobiológie AML sa postupne dosahujú veľké pokroky, najmä v oblasti molekulárnych technológií. Špecifikovali sa mutačné oblasti a ich úloha v leukemogenéze.

Preleukemické fúzne gény predstavujú spoľahlivý marker včasnej detekcie AML.

*Poďakovanie: Tento článok vznikol za podpory grantu SYNCYTÍN-1 ako nový marker preeklampsie, druhej najčastejšej príčiny úmrtia gravidných žien. MZSR (MZSR 2018/40-LKUK-14). Štúdium etiológie preeklampsie – druhej najčastejšej príčiny úmrtí gravidných žien. VEGA (1/0168/18).*