Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 53
proLékaře.cz | 23.11.2026

Chronická B-lymfocytární leukemie Část I: Pohled na původ, biologii a genetické změny leukemických buněk

Papajík T., Jarošová M., Plachý R., Indrák K.
Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

Souhrn
Chronická lymfocytární leukemie představuje v každodenní praxi hematologů a internistů nejčastější leukemii. Nové poznatky biologie nádorového růstu, výzkum podstaty lymfomageneze a objev rozdílného stupně mutace genů pro těžké řetězce imunoglobulinů nyní dovolují pohlížet na chronickou lymfocytární leukemii jako na biologicky heterogenní onemocnění tvořené nejméně dvěma odlišnými podjednotkami vycházejícími z antigenně stimulovaného zralého B-lymfocytu. Detailní analýza genetických změn, stupně exprese jednotlivých genů, buněčných proteinů a povrchových antigenů, pochopení vztahu nádorového klonu a mikroprostředí kostní dřeně, resp. lymfatických orgánů nám umožňují jednak odlišit nemocné s nepříznivým biologickým chováním nemoci již v časném stadiu onemocnění a na druhé straně v budoucnu jistě přispějí k nalezení účinné a přitom cílené léčby chronické lymfocytární leukemie.
Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, lymfomageneza, přestavba IgVH, genetické změny

Summary
Papajík T., Jarošová M., Plachý R., Indrák K.: B-cell chronic lymphocytic leukaemia

Part I: View of cell origin, biology and genomic changes of leukaemic clone B-cell chronic lymphocytic leukaemia represents most common leukaemia in everyday praxis of internists and haematologists. New findings about tumour cell biology, lymphomagenesis research and description of different IgVH genes mutational status allow us to view the chronic lymphocytic leukaemia as a biologically heterogeneous disease with minimally two distinct subtypes arising from antigen-experienced mature B-lymphocyte. Detailed analysis of genetic aberrations, gene expression levels, cell proteins and surface antigens, understanding of tumour cells – bone marrow and lymphatic organs microenvironment interactions can reveal high-risk and poor prognosis patients in early disease phase and contribute to development of more effective and targeted therapy of B-cell chronic lymphocytic leukaemia in near future.
Key words: B-cell chronic lymphocytic leukaemia, lymphomagenesis, IgVH mutation, genetic changes

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 2, p. 53–61.

Úvod

Chronická B-lymfocytární leukemie (B-CLL) je i na počátku 21. století nejčastěji diagnostikovanou leukemií dospělého věku na západní polokouli (1). Díky moderním technologiím a detailnímu výzkumu nádorového B-lymfocytu jsme blíže skutečnému pochopení vzniku a patogeneze B-CLL. Dříve biologicky homogenní choroba s variabilním klinickým průběhem byla považována za maligní lymfoproliferaci vycházející z imunologicky nekompetentního, nezralého B lymfocytu s nízkým stupněm sebeobnovy a predilekčně narušenou apoptózou, jež způsobuje pasivní akumulaci leukemických lymfocytů v organismu (2, 3). Nové poznatky toto chápání vzniku a progrese leukemického klonu boří (4–6). Na B-CLL nyní pohlížíme jako na nejméně dvě biologicky odlišné jednotky, obě vycházející z antigenně stimulovaného zralého B lymfocytu, jehož buněčnou smrt dočasně blokují signály z vnějšího prostředí. Na druhé straně je nádorová masa plynule doplňována poměrně čile proliferujícími leukemickými prekurzory (7, 8). Tato aktivní obnova nádorové populace je zároveň předpokladem ke vzniku a hromadění nových genetických aberací, jež dále ovlivňují agresivitu klonální expanze buněk a další klinický vývoj choroby (8).

Zahrnutím hlavních biologických a genetických charakteristik choroby mezi prognostické faktory dosahujeme přesnější definice rizikových skupin nemocných, kteří potřebují intenzivní léčebný přístup a díky poznání změn genomu a proteomu leukemických buněk jsme i blíže k vývoji specifické a cílené terapie, jež by mohla přinést zásadní zlom v léčebném přístupu k této maligní chorobě.

Biologické charakteristiky a původ choroby

V posledních 10 letech se objevilo ohromné množství poznatků základního výzkumu, jež zásadním způsobem změnily pohled na biologickou podstatu B-CLL.

B-buněčný receptor a mutace IgV_H genů

Fyziologické B-lymfocyty vyzrávají v kostní dřeni a v rámci tohoto děje přestavují genové segmenty kódující podobu variabilního regionu imunoglobulinů, který slouží jako B-buněčný receptor (BCR) pro antigeny. Když dojde k antigenní stimulaci BCR, lymfocyt putuje do germinálního centra lymfoidního folikulu, kde se jako

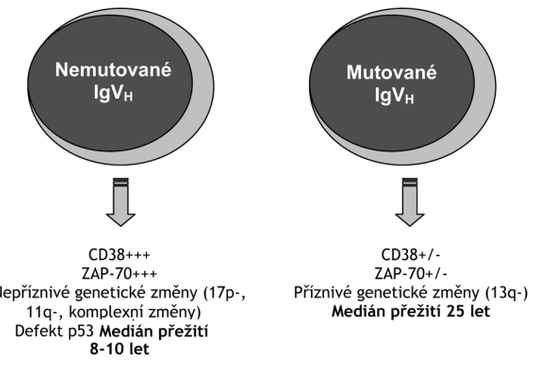
Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 54
proLékaře.cz | 23.11.2026

centroblast dělí a zároveň zde dochází k somatickým hypermutacím genů pro variabilní region imunoglobulinů (V geny, resp. jejich segmenty V_HDJ_H a V_LJ_L) za spolupráce T-lymfocytů a dalších buněk (5, 8). Tímto procesem dochází ke kódování vazebného místa BCR a buňky (nyní centrocyty) získávají vysokou kapacitu k proliferaci v přítomnosti specifického antigenu. Pokud k vazbě antigenu nedojde nebo je navázán autoantigen, pak je takový cen-trocyt dalšími buněčnými mechanismy eliminován. Alternativně může k tomuto ději docházet i bez podpory T-lymfocytů a mimo zárodečná centra, predilekčně v marginální zóně lymfoidního folikulu, nejčastěji jako odpověď na kontakt se sacharidy opouzdřených bakterií nebo virů. Oba dva mechanismy vedou k vývoji plazmatické buňky nebo paměťového (antigenem ovlivněného) B-lymfocytu.

Detailní výzkum BCR se zdá být jakýmsi klíčem k poznání chování B-lymfocytů, jak fyziologických, tak i leukemických. Navázání specifického antigenu na BCR vede k řadě buněčných dějů s následnou klonální expanzí B-lymfocytů, jež mají zajistit protilátkovou obranu organismu proti cizorodým infekčním organismům. Pokud by se tak dělo i v případě modelu vzniku leukemického klonu B-CLL, pak by na počátku vzniku této choroby musel být imunokompetentní prekurzor. Závěry mnoha výzkumných prací dokazují, že tomu tak opravdu je. V tomto procesu se jeví jako velmi důležité zodpovězení otázky, zda je klonální expanze indukována v podstatě náhodným výběrem či zda je tato expanze zapříčiněna působením určitého „selektujícího" antigenu a indukcí specifického B-buněčného receptoru (BCR) čili povrchového imunoglobulinu (Ig) leukemického prekurzoru (8, 9).

Zatím neznáme počáteční impulz, respektive antigen, jež vede k specifické stimulaci leukemického prekurzoru a jeho následné expanzi. Uvažuje se o autoantigenech, antigenech zevního prostředí nebo o superantigenech, který jsou běžně derivovány z potenciálně patogenních mikroorganismů (latentní viry, komensální bakterie). V poslední době se proto řada laboratoří snaží podrobně analyzovat strukturu BCR, jež ze zákonitostí výše uvedených musí být u expandujícího klonu komplementární k selektujícímu antigenu. Při analýze sekvencí genů determinující variabilní (V) doménu BCR bylo skutečně opakovaně prokázáno, že k jeho konstrukci jsou u B-CLL klonů řady nemocných přednostně používány V_H geny 1-69, 3-07 a 4-34, což neodpovídá náhodnému výběru genů pro konstrukci BCR (pravděpodobnost nálezu strukturálně stejného BCR u 2 případů je $1:10^6$) a podporuje tak teorii určité (přímé či nepřímé) specifické antigenní stimulace a selekce (5, 6, 8, 9).

Dalším velmi důležitým objevem přispívajícím k objasnění původu vzniku leukemické proliferace byl objev přítomnosti somatických hypermutací genů pro variabilní region imunoglobulinových řetězců. Dřívější teorie předpokládaly, že v prekurzorech B-CLL by se mutace V genů neměly nacházet, protože tyto buňky exprimují CD5 antigen, znak podtypu B-lymfocytů, které u myšího modelu takovéto mutace neakumulují. Od poloviny 90. let minulého století však byla podána řada důkazů, že nejméně u 50 % případů B-CLL jsou tyto mutace přítomny, tzn. že geny kódující variabilní oblast těžkých řetězců – V_H geny – mají méně než 98 % sekvenční homologie ve srovnání s příslušným mateřským (referenčním či „germline") genem (7, 8, 10). Díky těmto analýzám byla zásadním způsobem zpochybněna teorie biologické podstaty B-CLL jako jedné choroby s mnoha variabilními průběhy a začalo se hovořit o rozdělení B-CLL na 2 podjednotky, charakterizované právě přítomností nebo chyběním mutací IgV_H genů. Původní poznatky byly nezávisle na sobě potvrzeny několika dalšími studiemi a v roce 1999 byly v časopise Blood publikovány práce Damle a kol., resp. Hamblina a kol. (11, 12). Ty analýzou mutačního stavu IgV_H genů a jejího srovnání s dalšími biologickými parametry a klinickým průběhem choroby potvrdily, že jedinci s nemutovaným stavem IgV_H genů (U-B-CLL, 2 % a méně rozdílů v nukleotidových sekvencích) mají odlišné biologické vlastnosti onemocnění a výrazně kratší medián celkového přežití než jedinci s mutovaným stavem IgV_H genů (M-B-CLL, více než 2 % rozdílných nukleotidových sekvencí). Oba dva autorské kolektivy se shodly na definici buněčných prekurzorů těchto 2 biologicky odlišných jednotek B-CLL. M-B-CLL definovaly jako chorobu vycházející z post-germinálního paměťového lymfocytu, zatímco U-B-CLL jako onemocnění z antigen-naivních inkompetentních pregerminálních B-lymfocytů nebo z aktivovaných B-lymfocytů, které neprošly procesem změn v germinálním centru a nemají přítomny mutace IgV_H genů. Následné studie povrchových membránových antigenů U-B-CLL buněk totiž prokázaly, že antigenní stimulace a reakce na ni je nezbytným předpokladem pro vznik i tohoto podtypu B-CLL, i když tato stimulace nevede k mutacím IgV_H genů (5, 8). Studie expresního profilu genů obou podtypů B-CLL z poslední doby tento poznatek do značné míry potvrdily (13, 14). Dnes tedy nedokážeme přesně říci, ze které buněčné subpopulace nádorové buňky mutované či nemutované formy primárně pocházejí. Je možné, že oba dva subtypy mají svůj prekurzor v B-lymfocytu okrajové (marginální) zóny, na druhé straně další hypotéza připouští i to, že mutované klony pocházejí z B-lymfocytu, který byl stimulován v součinnosti s T-lymfocyty v zárodečném



Obr. 1. Shrnutí biologických charakteristik základních podjednotek B-CLL.

Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 55
proLékaře.cz | 23.11.2026

Tab. 1. Současné poznatky a názory na biologickou podstatu chronické B-lymfocytární leukemie (podle Chiorazziho a kol., NEJM 2005; 352: 804-815).

B-CLL je klinicky heterogenní choroba vznikající z B-lymfocytů, jež se mohou lišit stupněm aktivace, maturace nebo buněčným podtypem
B-CLL je onemocnění původem z B-lymfocytů, jež prošly kontaktem s antigenem, ale mají různý stupeň mutací genů pro těžké řetězce imunoglobulinů
U B-CLL neexistuje iniciálně přítomnost primárního defektu apoptózy postihující celou nádorovou masu. Akumulace leukemického klonu je zapříčiněna přenosem signálů potřebných k přežití z vnějšího mikroprostředí k části buněk přes řadu receptorů (B-buněčný receptor, receptory chemokinů a cytokinů) a jejich na buňku vázaných a solubilních ligandů
B-CLL představuje chorobu s dominující akumulací nádorových buněk, ale zároveň přítomnou čilou buněčnou proliferací a obnovou. Nové molekulárně-genetické a proteinové znaky dovedou odlišit nemocné s rozdílnou prognózou v konvenčně definovaných nízce a standardně rizikových kategoriích
Nové objevy poskytují klíč k odkrytí zásadních míst regulace růstu a přežití leukemického klonu a umožní vývoj nových a cílených léků a léčebných postupů

(germinálním) centru. Není vyloučena ani spojitost s transformací B1-lymfocytů, nezralých pre-B-lymfocytů a přechodných B-lymfocytů (5). Shrnutí charakteristik obou podtypů B-CLL a současných poznatků a názorů na biologickou podstatu B-CLL podle Chiorazziho a kol. uvádíme přehledně v ilustraci (obr. 1) a tabulce 1.

Role mikroprostředí

Všechny události vývoje B-lymfocytu probíhají v jedinečném mikroprostředí, kde tyto buňky přicházejí do velmi těsného kontaktu s T-lymfocyty a akcesorními buňkami. Také pro leukemické buňky B-CLL je kontakt s mikroprostředím (zejména kostní dřeně a lymfatických uzlin) a jeho buňkami velmi důležitý. Většina studií, které se pokoušely o kultivaci a in vitro sledování chování leukemických buněk, konstatovala, že tyto buňky podléhají rychle apoptóze, pokud nemají kontakt s T-lymfocyty či akcesorními buňkami (4, 8, 9). A navíc, přidání kombinace cytokinů ani kultivace s jinými buňkami stromatu této rychlé apoptóze nezabrání. Zdá se pravděpodobné, že řada z těchto dějů je indukována interakcí CD40 ligandu T-lymfocytů a CD40 receptorem buněk B-CLL (15). Tato interakce vede k expresi survivinu (inhibitor apoptózy) v leukemických buňkách, k produkci cytokinů (IL-4, IFN-α a IFN-γ) (16) T-lymfocyty a finálně pak k blokádě apoptózy cestou zvýšené exprese genu bcl-2 proteinu a k indukci proliferace klonu B-CLL. Stejnou roli zřejmě má i proporce velkých mononukleárních buněk, které adherují k leukemickým prekurzorům a chrání je před spontánní i chemoterapií-indukovanou buněčnou smrtí. Tyto buňky bývají v anglosaské literatuře uváděny jako buňky podobné pečovatelským buňkám nacházejícím se v thymu („nurse-like“ cells) (8, 9, 15). Jiným faktorem podporujícím přežití buněk B-CLL je zřejmě jejich kontakt s folikulárními dendritickými buňkami, částečně zprostředkovaný přes antigen CD44. Tento vztah vede k indukci exprese antiapoptotického proteinu Mcl-1.

Další pozorování prokázala, že proliferace buněk B-CLL se odehrává v tzv. pseudofolikulech kostní dřeně a lymfatických uzlin, které představují agregaci Ki-67 pozitivních velkých elementů B-CLL, které exprimují CD5 antigen, protein bcl-2 a také survivin (8). Tyto pseudofolikly však obsahují mimo jiné velkou příměs nenádorových buněk, jež jsou opět v intimním kontaktu s buňkami leukemickými. Jedná se především o CD3+ a CD4+ T-lymfocyty.

Z výše uvedených pozorování, jež shrnul prof. Caligaris – Cappio, vyplývá velmi zajímavá hypotéza (15). Ta hovoří o tom, že výrazným jevem patogeneze M-B-CLL jsou interakce leukemických buněk s mikroprostředím, zatímco u forem U-B-CLL se tento faktor projevuje daleko méně. Zdá se tedy, že progrese M-B-CLL je výrazně závislá na stavu interakcí buněčného klonu s fyziologickými buňkami mikroprostředí, zatímco U-B-CLL představuje chorobu, jejíž vývoj na prostředí závisí jen minimálně. Její vývoj naopak reflektuje množství a závažnost genetických změn vzniklých uvnitř leukemické populace.

Mitotická aktivita a buněčný obrat

Zajímavý poznatek o rozdílné biologické charakteristice U-B-CLL a M-B-CLL podaly analýzy délky telomér leukemických buněk různých případů B-CLL. Z obecné biologie je známo, že délka telomér se zkracuje každým buněčným dělením a že měření délky telomér vypovídá o proliferační historii buňky (8). U případů U-B-CLL byla délka telomér skutečně mnohem kratší než u M-B-CLL, což znamená, že leukemické buňky u nemocných s U-B-CLL mají daleko extenzivnější anamnézu buněčného dělení než buňky u nemocných s M-B-CLL (17). Zkracování telomér může vést k jejich dysfunkci a instabilitě genomu s následnými chromozomálními aberacemi a dysfunkcí genů. A recipročně vzato pokud, probíhá dostatečná buněčná výměna (proliferace na jedné straně a apoptóza na straně druhé, je splněn důležitý předpoklad k prosazení se nových agresivnějších klonálních variant choroby, podmíněných kumulací určitých, pro nemocné prognosticky nepříznivých genetických změn. Jak jsme zmínili výše, původní teorie patogeneze B-CLL hovořila o minimálním buněčném dělení, bloku apoptózy a akumulaci leukemických buněk v organismu. Ovšem experimentální práce s inkorporací D_2O do nově vznikajících elementů B-CLL prokázaly poměrně čilou buněčnou výměnu a u většiny pacientů se buněčný obrat pohyboval mezi 1–10 % za týden (9). Což znamená, že kromě buněčné replikace musí být přítomna i spontánní apoptotická aktivita uvnitř leukemického klonu. Zajímavé výsledky jistě přinesou i plánovaná srovnání buněčného obratu mezi jedinci s U- a M-B-CLL.

CD38

CD38 je transmembránový glykoprotein s adenosindifosfát-ribozocyklázovou aktivitou exprimovaný nejrůz-

Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 56
proLékaře.cz | 23.11.2026

nějšími hemopoetickými buňkami v závislosti na jejich diferenciaci a aktivaci. Jeho buněčné funkce zahrnují jednak schopnost transdukovat signály potřebné pro regulaci buněčné proliferace a přežití (ve spolupráci s BCR komplexem) a jednak tento antigen funguje také jako adhezivní molekula kontaktu leukemických buněk a endotelových povrchů (18). Jeho přesná funkce v patogeneze B-CLL však není detailněji známa. Prvotní analýzy výskytu CD38 antigenu naznačovaly možnost využití stanovení tohoto glykoproteinu jako prediktoru přítomnosti nemutovaného stavu IgV_H genů (11, 19). Následné výzkumy tuto spojitost nepotvrdily a poukázaly na samostatnou prognostickou výpovědní hodnotu obou markerů.

p53 gen

p53 gen nalézající se v 13. úseku krátkých ramen chromozomu 17 hraje důležitou roli v zástavě buněčného cyklu a indukci apoptózy, kterou spouští po identifikaci poškození (zlomů) struktury DNA (19, 21). P53 gen tak udržuje integritu genomu a brání klonální progresi buněk s abnormální DNA. Přítomnost proteinu p53 navíc umožňuje efekt řady cytostatik na leukemické buňky B-CLL, zejména purinových analog. U nemocných s B-CLL je pravidelně nacházena jednak delece oblasti 17p13 (7–10 % případů), jednak častěji se vyskytují poruchy funkce genu p53 (mutace genu, inaktivace indukovaná dalšími regulačními geny, 15–30 % případů) (20–22). Dysfunkce p53 genu není jistě pro vznik B-CLL klíčovou změnou, ale u řady případů hraje podstatnou roli v akumulaci dalších změn genomu a selekci agresivnějších subklonů choroby.

Stupeň genové exprese

Mnohé výzkumné týmy provádějí od konce 90. let mapování stupně genové exprese jednotlivých hematogenních neoplázií („gene expression profiling – GEP“). Díky pokročilé a velmi sofistikované technice tzv. mikročipů („microarrays“) dnes dokážeme pomocí PCR stanovit stupeň exprese tisíců genů současně v jedné reakci. Detailní poznání profilu genové exprese nádoru výrazně pomáhá v poznání jeho vzniku, patogeneze, vztahu ke svému buněčnému fyziologickému protějšku, dovede detekovat prognosticky odlišné podjednotky a může sloužit jako základ pro hledání nové, účinné a cílené terapie neoplázie.

První reprezentativní studie publikované na toto téma u B-CLL podaly informace o snížení exprese velkého množství proapoptotických genů současně se zvýšením exprese genu BCL-2 (13, 14). Dále byla nalezena poměrně značná exprese EPAC a CD25 genů, které pomocí dalších mechanismů aktivují Rap1 a Ras. Aktivace Ras reprezentuje jednu z nejčastějších patogenetických změn u lidských nádorů, zatímco aktivace Rap 1 může být deregulována některými chromozomálními translokacemi, které u B-CLL nacházíme. Z ostatních nadměrně exprimovaných genů to jsou zejména geny pro některé cytokinové nebo chemokinové receptory (IL-4R a jiné) (23, 24).

Nicméně předložené práce překvapivě odhalily, že pokud se B-CLL analyticky podíváme jako na jedno onemocnění („unsupervised“ metoda), pak pomocí GEP nedokážeme s jistotou odlišit dva základní typy B-CLL, reprezentované skupinami s mutovaným a nemutovaným stavem IgV_H genů (14). To může potvrzovat teorii o společném buněčném prekurzoru obou forem choroby (profilem exprese blízkém paměťovému B-lymfocytu) či o univerzálních mechanismech vedoucích k nádorové transformaci.

Další analýzy GEP u B-CLL nyní prováděné ve skupinách s odlišným mutačním stavem („supervised“ metoda) totiž jednoznačně prokázaly, že existuje dobře definovaná skupina asi 30 genů, jejichž exprese je u M-B-CLL a U--B-CLL naprosto odlišná (14, 25). Mapování chování těchto genů může pomoci odhalit molekulární podstatu vedoucí k vývoji a progresi buněčného klonu B-CLL.

ZAP-70

Jedním z odlišně exprimovaných genů U-B-CLL a M-B-CLL je zeta-asociovaný protein o molekulární hmotnosti 70 kd (ZAP-70). Tento cytoplazmatický protein má tyrosin-kinázovou aktivitu a fyziologicky je přítomen jen v cytoplazmě přirozených zabíječů a T-lymfocytů, kde hraje důležitou roli v signálních drahách spojených s T-buněčným receptorem (TCR) (26). Většina případů U-B-CLL (v některých pracích až 100%) však ZAP-70 také významně exprimuje (na rozdíl od M-B-CLL, kde je zvýšená exprese pozorována u cca 10 % případů) a zdá se, že by tato exprese mohla mít význam pro zvýšení signální kapacity BCR komplexu nebo antigenu CD38 u leukemických buněk CLL (27). Laboratorně-klinická pozorování přesvědčivě potvrdila spojitost exprese ZAP-70 a nemutovaného stavu IgV_H (shoda v cca 90 %) a použitelnost stanovení jeho přítomnosti v predikci agresivního, prognosticky nepříznivého chování U-B-CLL (28).

Proteomická analýza

Stupeň transkripce určitého genu neodpovídá přesně stupni syntézy jeho proteinového produktu uvnitř buňky. Do tohoto procesu totiž zasahují další děje jako je poškození translace mRNA, stabilita proteinu a jeho možná degradace. Sledováním exprese proteinů se zabývá proteomika. Průkopnické práce proteomických analýz byly publikovány i u B-CLL (29). Pomocí uvedené metody byl odhalen rozdíl v úrovni proteinové syntézy u M-B-CLL a U-B-CLL. Jde zejména o proteiny hrající roli v organizaci subkortikálního aktinu k cytoskeletonu a další molekuly fungující při interakcích buněčné adheze a aktivace cytoskeletonu. Tyto změny dovolují zejména buňkám U-B-CLL zvýšit svoji motilitu a zároveň adhezi, což koreluje s jejich klinicky agresivnějším chování. Závěry probíhajících proteomických analýz jistě brzy doplní naše znalosti biologického chování leukemických buněk B-CLL a možná poskytnou impuls k hledání nových léčebných možností choroby.

Angiogeneze

Růst nových kapilár z preexistujících cév je velmi důležitý proces podílející se na růstu solidních nádorů.

Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 57
proLékaře.cz | 23.11.2026

Pozorování vztahu mezi angioneogenezí a progresí hematologických nádorů popsala také řada odborných studií. Prvotní práce u nemocných s B-CLL korelovaly denzitu kapilár v kostní dřeni se stadiem choroby a zjistily, že nemocní s vyšším počtem kapilár mají kratší interval bez progrese choroby (19). Další studie se zaměřily na sledování proangiogenních faktorů v séru nemocných. Nejčastěji analyzovaným parametrem byla hladina vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), stimulátoru a hlavního mediátoru nádorové angiogeneze (30). Tento faktor dovedou leukemické buňky za podmínek tkáňové hypoxie samy produkovat. Rovnováha mezi produkcí proangiogenních a antiangiogenních faktorů je geneticky řízena, resp. ovlivňována dalšími cytokiny a v průběhu progrese choroby může docházet k prudkým změnám ve prospěch angiogenního působení. A navíc VEGF in vitro signifikantně zvyšuje schopnost buněk B-CLL odolávat spuštění apoptotických procesů, a to i těch indukovaných nejčastěji používanými cytostatiky (19).

Monoklonální lymfopatie

Mnoho fyziologických B-lymfocytů s nemutovanými V geny produkuje protilátky schopné vázat velké množství antigenů a zajišťuje tak prvotní protilátkovou obranu proti mikroorganismům. Jestliže však taková buňka získá genetickou abnormalitu, jež jí umožní vymknout se zpětné kontrole klonální velikosti, pak je dosaženo základní podmínky pro přeměnu této buňky na leukemický prekurzor. Tímto způsobem vznikají zřejmě expanze klonů buněk nesoucích znaky B-CLL, které se často vyskytují u přímých příbuzných nemocných s B-CLL (cca 14 % případů), ale také v běžné populaci (3,5 %) starších lidí (především mužů) (5, 9). Sekvenací imunoglobulinových genů byly podány důkazy o oligoklonalitě, resp. o monoklonalitě těchto buněčných populací. Tato specifická expanze B-lymfocytů může reprezentovat populaci, ze které se později vyvine leukemický klon, i když biologicko-klinický význam tohoto jevu zatím není detailně objasněn (31). Důkazy familiárního výskytu a exponenciální nárůst B-CLL s věkem mohou svědčit ve prospěch výše uvedené teorie. Prospektivní sledování chování takových buněčných preleukemických či potenciálně leukemických populací může poskytnou řadu cenných údajů o možném vzniku a vývoji klonu B-CLL.

Genetické změny leukemických buněk

Opakované buněčné dělení a obrat leukemické populace vytváří základní předpoklad pro vznik a progresivní akumulaci změn genomu buněk B-CLL. U většiny nemocných pak genetické změny vedou ke vzniku, selekci a expanzi agresivnějších subklonů choroby, a tím ke zhoršení klinického chování choroby a celkové prognózy nemocných.

Konvenční cytogenetika

Základním limitem studia cytogenetických změn u B-CLL bylo chování leukemických buněk in vitro. Jejich nízká schopnost přejít mimo lidské tělo do metafáze buněčného cyklu je všeobecně známa. Indukce mitotické aktivity T-buněčnými mitogeny vedla dříve k mnoha mylným úsudkům, jelikož jimi byly stimulovány a posléze karyotypovány především nenádorové T-lymfocyty (32). Teprve objev a použití polyklonálních B-buněčných mitogenů odstartoval úspěšnou etapu cytogenetických analýz B-CLL. Ale i přes tento pokrok konvenční cytogenetika dokáže odhalit strukturální změny chromozomů u maximálně 40–50 % nemocných (19, 32).

Gahrton s kolegy na počátku 80. let poprvé referovali o opakovaném nálezu trisomie 12 u nemocných s B-CLL. V druhé polovině 80. let pak nezávisle několik autorů popsalo změny dlouhého raménka chromozomu 13, nejčastěji delece (32). Další rekurentní chromozomální změny byly identifikovány posléze s různou frekvencí výskytu – 6q-, 11q-, 17p-, trisomie chromozomu 3 a translokace (11;14)(q13;q32). Ta, jak se později prokázalo, byla nalezena u leukemizovaných forem lymfomu z plášťových buněk, jež byly mylně diagnostikovány jako B-CLL (33). Jedna z největších studií konvenční cytogenetiky byla výsledkem spolupráce 11 center pod hlavičkou Mezinárodní pracovní skupiny pro chromozomy u CLL (IWCCLL), která na počátku 90. let shrnula data od 604 úspěšně vyšetřených nemocných (34). U 311 z nich (51 %) byly nalezeny chromozomální aberace. U 19 % nemocných byla odhalena trisomie 12, u 10 % pacientů změny chromozomu 13, u 8 % změny chromozomu 14, u 8 % aberace 11 chromozomu, u 6 % změny chromozomu 6 a 4 % nemocných měly detekované abnormality chromozomu 17.

Interfázová cytogenetika

Rozvoj metod molekulární cytogenetiky, zejména rutinní využití metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH) v laboratorní praxi, znamenalo výrazný zvýšení možností detekce chromozomových změn u lidských nádorů, B-CLL nevyjímaje (32). Jednotlivé specifické sondy mohou citlivě a vysoce specificky detekovat numerické a strukturální změny (velikosti několika kilobází) chromozomů. Relativní nevýhodou FISH je nutnost předvídat určité změny, aktivně po nich pátrat, resp. „vědět, co chci vyšetřit“, a na základě toho vybrat určitý počet sond, jež použiji k vyšetření. Tento handicap však překonává technická varianta FISH, tzv. komparativní genomická hybridizace (CGH), která dokáže detekovat jak strukturální, tak numerické změny v šíři celého genomu bez nutnosti kvalifikovaného výběru limitovaného počtu sond (35). Metody interfázové cytogenetiky pomohly zmapo-

Tab. 2. Četnost výskytu genetických změn u nemocných s nově diagnostikovanou chronickou B-lymfocytární leukemií (detekce metodami molekulární cytogenetiky).

Genetická změna	Výskyt
13q-	50–60 %
11q-	15–20 %
+12	15–20 %
17p-	7–8 %
6q-	6–7 %

Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 58
proLékaře.cz | 23.11.2026

vat přesnou incidenci nejčastěji se vyskytujících chromozomálních změn u B-CLL (tab. 2). Jako nejčastěji se vyskytující nenáhodná abnormalitou byla takto popsána delece pruhu 13q14, následovaná výskytem delece úseku 11q22.3–q23.1, trisomií 12 chromozomu, delecí 6q21 a 17p13 (32, 33, 35). Přesná detekce výskytu chromozomových změn dovolila stanovit jejich validní klinický a prognostický význam, odrážející se v rozdílné době do progrese onemocnění, odpovědi na terapii a celkovém přežití nemocných (36–38). Díky dalším detailnějším analýzám těchto změn byla identifikována řada klíčových genů, jejichž změny mohou mít zásadní význam v patogenezi choroby.

Delece 13q14

Delece 13q14 byla opakovaně popsána ve velkých sestavách u více než 50% nemocných s B-CLL, a to buď jako monoalelická (2/3 případů), nebo bialelická delece (1/3 případů) (35–37, 39). Většinou se vyskytuje jako samostatná genetická aberace (cca 2/3 nemocných), u třetiny pacientů pak spolu s ostatními genetickými změnami (11q-, 17p-, trisomie 12). Poměrně dlouhou dobu se diskutuje o etiopatogenetickém významu delece 13q14. Významným genem ležícím v této oblasti je totiž tumor-supresorový gen RB1 (gen retinoblastomu). Ztráta jeho funkce, respektive defekt syntézy jím kódovaného fosfoproteinu, který hraje významnou roli v kontrole buněčného cyklu a regulaci transkripce, by mohla být důležitým prvkem spouštějícím klonální expanzi buněk B-CLL. Na druhé straně k tomu, aby tato situace nastala, je zapotřebí inaktivace obou alel genu (delecemi či delecí jedné a mutací zbývající alely), což se u B-CLL vyskytuje jen v malém počtu případů a funkční RB1 protein je nalézán u většiny nemocných jak s mono-, tak i překvapivě s bialelickou formou delece 13q14 (32). Další potenciální tumor-supresorový gen se podle mnohých pozorování nachází v regionu D13S25, který je umístěn telomericky od genu RB1. Jeho delece se vyskytuje častěji než delece RB1 a bývá ve většině případů bialelická. Některá data však hovoří o tom, že ani delece v této oblasti nemají zásadní etiopatogenetický význam a dokazují, že další kritická místa mezi regionem RB1 a D13S25 mohou v procesu leukemogeneze hrát významnější roli. V kritickém deletovaném regionu byly dále nalezeny geny DLEU1, DLEU2, DLEU7 a RFP2/LEU5 (40). Do dnešního dne se však nepodařilo odhalit zásadní molekulárně-genetickou podstatu a roli delece 13q14 při vzniku a vývoji B-CLL a výzkumy v tomto směru dále pokračují. Studia genové exprese poukazují na relativně malou korelaci stupně exprese genů deletované oblasti u postižených nemocných, i když geny RFP2, BCMS/DLEU1 a RB1 bývají výrazně deregulovány. Deletovaná oblast také obsahuje 2 mikro-RNA geny (miR15 a miR16), které regulují funkci řady ostatních genů a díky jejich chybění může dojít k dalším mutacím tohoto klonu B-CLL (14).

Již data z konvenční cytogenetické analýzy naznačovala, že nemocní s izolovanou delecí 13q14 mají dobrou prognózu. Toto pozorování bylo potvrzeno i rozsáhlými studiemi na velkých souborech nemocných vyšetřených metodami interfázové genetiky (33, 36, 38). Nemocní s izolovanou delecí 13q14 jsou diagnostikováni nejčastěji v iniciálním stadiu choroby, leukemický klon má většinou mutovaný stav IgV_H genů, choroba zůstává dlouhodobě stabilní a neaktivní, medián doby do nutnosti zahájit terapii se pohybuje kolem 7–8 let a medián celkového přežití pak kolem 11 let.

Delece 11q22-q23

Teprve éra interfázové cytogenetiky odhalily, že delece části dlouhých ramen chromozomu 11 stojí na druhém místě četnosti mezi genetickými abnormalitami u nemocných s B-CLL. Incidence výskytu se ve větších souborech nemocných pohybuje kolem 20 % (41, 42).

Molekulárně-genetickými analýzami byl v oblasti 11q identifikován deletovaný úsek o velikosti 2–3 megabází, který zahrnuje regiony 11q22.3 – 11q23.1. V nich se nalézá řada genů, jejichž inaktivace by mohla být zásadním momentem v patogenezi progrese klonu takto postižených buněk B-CLL. Mezi tyto geny patří ACAT1, NPAT, DDX10, FDX1, RDX a ATM (ataxia teleangiectasia mutated). Díky studiu funkce genů RDX a ATM, bývají právě tyto dva nejčastěji označovány za klíčové tumor supresorové geny v této oblasti (14, 43, 44). Funkce ATM genu je známa z myšího „knockout" modelu, kdy inaktivace tohoto genu vede k chromozomální instabilitě díky chybění kontroly buněčného cyklu a integrity DNA. V posledních letech byla navíc prokázána těsná vazba a překrývání aktivace cest ATM a p53 genů (45). V oblasti 11q23 byl navíc popsán gen CASP1, kódující syntézu kaspázy 1, která je také transkripčním cílem p53 a účastní se apoptotického procesu zprostředkovaného cestou p53. Jeho deregulace související s delecí uvedeného úseku 11q zřejmě vede k defektu apoptózy leukemických buněk. Studia genové exprese opravdu potvrdila deregulaci řady genů deletované oblasti 11q, a to včetně ATM a CASP1 genů (14, 44).

I když neznáme přesný mechanismus patogenetického podílu delece 11q na vzniku a progresi jedinců s B-CLL, klinický obraz pacientů s leukemickým klonem nesoucím tuto abnormalitu je velmi charakteristický. Nemocní jsou mladšího věku, stadium choroby bývá většinou pokročilé a velmi často mají tito postižení značnou uzlinovou masu jak na periferii, tak i v mediastinu a břiše (36, 41, 42). Aktivita choroby bývá v těchto případech velmi značná a doba od diagnózy do nutnosti započetí adekvátní terapie se pohybuje mezi 6–12 měsíci. Zajímavý se zdá být fakt, že všeobecně horší prognóza nemocných s 11q- se výrazně liší věkem. Zatímco u nemocných do 55 let věku přítomnost delece vede ke zkrácení mediánu doby přežití (64 měsíce), u starších pacientů se tento medián prodlužuje (94 měsíce). Ve věkově neselektovaných souborech bývá medián přežití kolem 7 let (68–79 měsíců ve velkých sestavách) (41).

Trisomie 12

Trisomie chromozomu 12 byla popsána na počátku 80. let jako první nenáhodná cytogenetická změna u nemoc-

Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 59
proLékaře.cz | 23.11.2026

ných s B-CLL (32). Klasické práce konvenční cytogenetiky popisovaly trisomii 12 jako nejčastější chromozomovou změnu u B-CLL, vyskytující se až u 25 % nemocných, studie s použitím FISH její incidenci dokumentovaly u 10–20 % případů, v některých amerických pracích se však incidence pohybovala přes 30 % (32–34).

Znalost potencionálních genů zodpovědných za vliv této abnormality na vývoj leukemického klonu není příliš velká. Nejčastěji duplikované segmenty leží v úseku 12q13-q21, kde byla identifikována řada důležitých genů. Expresní mikročipová analýza prokázala nadměrnou regulaci 17 z 25 genů dlouhého raménka chromozomu 12 a 1 genu raménka krátkého. Žádný z těchto genů však doposud nebyl označen jako „kritický" z hlediska možného zásadního přispění k vysvětlení etiopatogeneze B-CLL s trisomií chromozomu 12 (14, 24).

První hodnocení prognostického významu trisomie 12 dokumentovaly vztah nálezu této změny ke kratšímu intervalu bez nutnosti léčebné intervence a kratšímu celkovému přežití. Další studie poukázaly na vztah výskytu trisomie 12 a nálezu případů B-CLL s atypickou morfologií (atypický vzhled buněk a výskyt prolymfocytů) a imunofenotypem, resp. diagnózou choroby v poměrně pokročilém stadiu (46, 47). Některé údaje, jak se později ukázalo, mohly být zkresleny přítomností dalších genetických abnormalit (11q-, 17p-), protože detailní analýzy přežití nemocných s izolovanou trisomií 12 neprokázaly rozdíl v celkovém přežití těchto nemocných v porovnání s nemocnými s normálním karyoptypem (114 vs 111 měsíců), i když interval bez nutnosti léčebné intervence byl u nemocných s trisomií 12 o něco kratší (33 vs 49 měsíců) (36).

Delece 6q

Delece 6q patří k nejčastěji se vyskytujícím ztrátám genetického materiálu u lymfoidních malignit. U nemocných s B-CLL se její incidence pohybuje kolem 6–7 %, a to jak při analýzách konvenčními cytogenetickými metodami, tak i za použití FISH (32, 48).

Stejně jako u trisomie 12 není ani u delece 6q do dnešní doby známa přesná molekulárně-genetická podstata a patogetická role ztráty genetického materiálu úseků dlouhých ramen chromozomu 6 a role klíčových genů se také v tomto případě stále hledá.

Klinický význam delece 6q není také příliš jednoznačný a zdá se, že na rozdíl od jiných typů lymfoproliferací, by samostatná delece 6q neměla příliš ovlivnit délku celkového přežití nemocných s B-CLL (48). Nicméně nemocní s touto abnormalitou bývají diagnostikováni s vyšším počtem leukocytů, s výraznější lymfadenomegalií a celkově agresivnějším průběhem onemocnění.

Delece 17p

Tato genetická aberace se vyskytuje mezi 7–8 % případů B-CLL, u nichž je provedena analýza pomocí specifické sondy metodou FISH v době diagnózy choroby, a je charakterizována postižením genu p53, který se v této oblasti nachází (20, 32, 33). Většinou se jedná o deleci monoalelickou, která je v drtivé většině případů provázena mutací druhé alely genu p53, a tím ztrátou funkce tohoto genu. Mutace genu p53 a jeho dysfunkce se u B-CLL vyskytují častěji než delece 17p a incidence se tak v některých sestavách pohybuje kolem 25 % případů (21, 22). Z dokumentace dynamického sledování vývoje genetických změn u mnoha pacientů s B-CLL je patrné, že výskyt změn v oblasti 17p a dysfunkce genu p53 narůstají s délkou trvání choroby. Ve skupinách vysoce předléčených nemocných bývají tyto změny prokazovány až v 50 % (32).

Gen p53 hraje velmi důležitou roli v indukci apoptózy, resp. zástavě buněčného cyklu, které následuje po poškození buněčné DNA. Cesta, kterou gen p53 indukuje apoptózu nebo zastavuje buněčný cyklus v G1 fázi, se částečně překrývá s mechanismem působení genu ATM, který je umístěn na chromozomu 11 a o němž jsme se zmínili při popisu delece 11q (45). Ztráta funkce genu p53 vede k deregulaci proliferace nádorových buněk a k nárůstu počtu dalších změn jejich genomu, což se projeví agresivnějším chováním leukemie nebo její transformací v agresivnější subtyp lymfoidní malignity (21).

Velké studie sledující klinický dopad výskytu delece 17p nebo dysfunkce genu p53 prokázaly výrazně prognosticky nepříznivou souvislost těchto nálezů, reakce B-CLL na podanou léčbu (frekventní rezistence na purinová analoga) a celkové přežití (20, 33, 36). Nález abnormalit p53 genu je silným nezávislým prognostickým faktorem, a to i při srovnání s výpovědní hodnotou mutačního stavu IgV_H genů a při znalosti frekvence výrazně vyššího výskytu abnormalit p53 u případů B-CLL s nemutovaným stavem IgV_H genů (38). Medián přežití nemocných s delecí 17p nebo abnormální funkcí p53 genu se pohybuje mezi 3–4 lety.

Ostatní genetické změny

Konvenční cytogenetickou analýzou, respektive novějimetodou komparativní genomické hybridizace (CGH) či mnohobarevné FISH (M-FISH) jsou nalézány další genetické změny, nejčastěji opět delece a amplifikace části chromozomů, jejichž patogenetický a prognostický význam zatím není prozkoumán (32, 35, 49). Jedná se o změny na mnoha různých chromozomech a v mnoha případech nejsou tyto abnormality izolované, ale jde o komplexní změny genomu nádorových buněk. Objevují se studie, které frekvenci takových změn (3 a více genetických abnormalit) úspěšně korelují s důkazy o chemorezistenci nádorových buněk a horší celkové prognóze nemocných (50). Nakolik má výskyt ostatních genetických aberací vliv na prognózu nemocných není zatím přesně známo.

Závěr

B-CLL dnes definujeme jako nádorové onemocnění vycházející z antigenem-ovlivněného B-lymfocytu, který se u jejích 2 základních forem liší přítomností, respektive stupněm přítomnosti mutací genů pro varia-

Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 60
proLékaře.cz | 23.11.2026

bilní region imunoglobulinů (V genů). Řada interakcí B-buněčného receptoru, úroveň zpracování signálů z povrchu buněk a vzájemné vztahy leukemického prekurzoru a mikroprostředí hrají významnou úlohu v dalším vývoji choroby. Nově poznaný, poměrně vysoký stupeň proliferace buněčné populace většiny případů B-CLL tvoří základní předpoklad k vzniku nových cytogenetických aberací a genových mutací, které další selekcí takto změněného leukemického klonu vedou ke změně v klinickém chování choroby. Poznání molekulárních a celulárních znaků a stanovení stupně jejich korelace s celkovou prognózou umožňuje dnes od sebe odlišit s vysokou pravděpodobností skupiny nemocných s potenciálně příznivým nebo nepříznivým klinickým průběhem bez ohledu na to, v jaké klinické fázi choroby se při diagnóze onemocnění nacházejí. Výzkum patogenetických mechanismů umožní použít cílené blokády některých klíčových buněčných dějů jako základu nové, biologicky orientované a individualizované léčbě B-CLL.

Literatura

1. **Sgambati MT, Linet MS, Devesa SS.** Chronic Lymphocytic Leukemia: Epidemiological, Familial, and Genetic Aspests. In: Chronic Lymphoid Leukemias (ed. by B.D. Cheson), Marcel Dekker, New York 2001; 33-62.
2. **Rozman C, Montserrat E.** Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1995; 333: 1052–1057.
3. **Kipps TJ.** Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. In: Williams Hematology, Fifth edition, McGraw-Hill Inc. 1995; 1017–1039.
4. **Caligaris-Cappio F.** Biology of chronic lymphocytic leukemia. Rev Clin Exp Hematol 2000; 4: 5–21.
5. **Chiorazzi N, Rai K, Ferrarini M.** Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005; 352: 804–815.
6. **Dighiero G.** Unsolved issues in CLL biology and management. Leukemia 2003; 17: 2385–2391.
7. **Hamblin T.** Chronic lymphocytic leukemia: one disease or two? Ann Hematol 2002; 299–303.
8. **Stevenson FK, Caligaris-Cappio F.** Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. Blood 2004; 103: 4389–4395.
9. **Keating MJ, Chiorazzi N, Messmer B, et al.** Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Hematology 2003; 153–175.
10. **Oscier DG, Thompsett A, Zhu D, Stevenson FK.** Differential rates of somatic hypermutation in V(H) genes among subset of chronic lymphocytic leukemia defined by chromozomal abnormalities. Blood 1997; 89: 4153–4160.
11. **Damle RN, Wasil T, Fais F, et al.** Ig V gene mutation status and CD 38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1840–1847.
12. **Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al.** Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1848–1854.
13. **Klein U, Tu Y, Stolovitzky G, et al.** Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogenous phenotype related to memory B cells. J Exp Med 2001; 194: 1625–1638.
14. **Haslinger C, Schweifer N, Stilgenbauer S, et al.** Microarray gene expression profiling of B-cell chronic lymphocytic leukemia subgroups defined by genomic aberrations an VH mutation status. J Clin Oncol 2004; 22: 3937–3949.
15. **Caligaris-Cappio F.** Role of the microenviroment in chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2003; 123: 380–388.
16. **Caligaris-Cappio F, Hamblin TJ.** B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of a different feather. J Clin Oncol 1999; 17: 399–408.
17. **Grabowski P, Hultdin M, Karlsson K, et al.** Telomere length as a prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia with special reference to VH gene mutation status. Blood 2005; 105: 4807–4812.
18. **Deaglio S, Capobianco A, Bergui L, et al.** CD38 is a signaling molecule in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. Blood 2003; 102: 2146–2155.
19. **Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE.** Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insight into clinical practice for patients with CLL. Blood 2004; 103: 1202–1210.
20. **Döhner H, Fischer K, Bentz M, et al.** p53 gene deletion predict for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. Blood 1995; 85: 1580–1589.
21. **Cordone I, Masi S, Mauro FR, et al.** P53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a marker of disease progression and poor prognosis. Blood 1998; 91: 4342–4349.
22. **Thornton PD, Gruszka-Westwood AM, Hamoudi RA, et al.** Characterisation of TP53 abnormalities in chronic lymphocytic leukemia. Hematol J 2004; 5: 47–54.
23. **Jelinek DF, Tschumper RC, Stolovitzky GA, et al.** Identification of a global gene expression signature of B-chronic lymphocytic leukemia. Mol Cancer Res 2003; 1: 346–361.
24. **Schwaenen C, Nessling M, Wessendorf S, et al.** Automated array-based genomic profiling in chronic lymphocytic leukemia: development of a clinical tool and discovery of recurrent genomic alterations. PNAS 2004; 101: 1039–1044.
25. **Ferrer A, Ollila J, Tobin G, et al.** Different gene expression in immunoglobulin-mutated and immunoglobulin-unmutated forms of chronic lymphocytic leukamia. Cancer Gen Cytogenet 2004; 153: 69–72.
26. **Chen L, Widhopf G, Huynh L, et al.** Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 100: 4609–4614.
27. **Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al.** ZAP-70 expression as surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2003; 348: 1764–1775.
28. **Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al.** ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood 2003; 101: 4944–4951.
29. **Cochran DAE., Evans CA, Blinco D, et al.** Proteomic analysis of chronic lymphocytic leukemia subtypes with mutated or unmutated Ig VH genes. Mol Cellular Proteomics 2003; 2: 1331–1341.
30. **Molica S, Vitelli G, Levato D, Gandolfo GM, Liso V.** Increased serum levels of vascular endothelial growth factor predict risk of progression in early B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 1999; 107: 605–610.
31. **Kay NE, Hamblin TJ, Jelinek DF, et al.** Chronic lymphocytic leukemia. Hematology 2002: 193–213.
32. **Stilgenbauer S, Lichter P, Döhner H.** Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Rev Clin Exp Hematol 2000; 4: 48–72.
33. **Döhner H, Stilgenbauer S, Fischer K, et al.** Cytogenetic and molecular cytogenetic analysis of B-cell chronic lymphocytic leukemia: specific chromozome aberrations identify prognostic subgroups of patients and point to loci of candidate genes. Leukemia 1997; 11 (Suppl.2): S19–S24.
34. **Juliusson G, Oscier DG, Fotchett M, et al.** Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromozomal abnormalities. N. Engl J Med 1990; 323: 720–724.
35. **Jarosova M, Jedlickova K, Holzerova M, et al.** Contribution of comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization to the detection of chromozomal abnormalities in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Onkologie 2001; 24: 60–65.
36. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al.** Genomic aberration

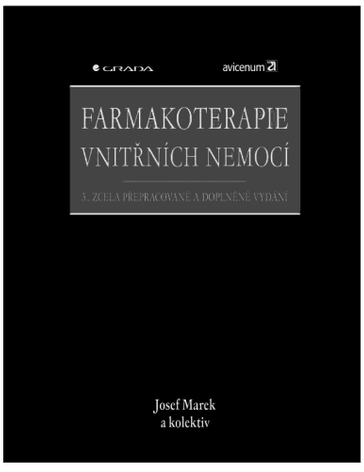
Trans 2 zlom 30.6.2006 17:11 Stránka 61
proLékaře.cz | 23.11.2026

and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1910–1916.
37. **Dewald GW, Brockman SR, Paternoster SF, et al.** Chromozome abnormalities detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2003; 121: 287–295.
38. **Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW.** Chronic lymphocytic leukemia. Hematology 2004: 163–183.
39. **Hogan WJ, Tefferi A, Borell TJ, et al.** Prognostic relevance of monosomy at the 13q14 locus detected by fluorescence in situ hybridization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet 1999; 110: 77–81.
40. **Hammarsund M, Corcoran MM, Wilson W, et al.** Characterization of a novel B-CLL candidate gene – DLEU7 – located in the 13q14 tumor supresor locus. FEBS Letters 2004; 556: 75–80.
41. **Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, et al.** 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. Blood 1997; 89: 2516–2522.
42. **Neilson JR, Auer R, White D, et al.** Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent disease progression and reduced survival. Leukemia 1997; 11: 1929–1932.
43. **Zhu Y, Monni O, El-Rifai W, et al.** Discontinuous deletions at 11q23 in B cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1999; 13: 708–712.
44. **Dickinson JD, Smith LM., Sanger WG, et al.** Unique gene expression and clinical characteristics are associated with the 11q23 deletion in chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2005; 128: 460–471.
45. **Stankovic T, Hubank M, Cronin D, et al.** Microarray analysis revelas that TP53- and ATM-mutant B-CLL share a defect in activating proapoptotic responses after DNA damage but are distinguished by major differences in activating prosurvival responses. Blood 2004; 103: 291–300.
46. **Matutes E, Oscier D, Garcia-Marco J, et al.** Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. Br J Haematol 1996; 92: 382–388.
47. **Bigoni R, Cuneo A, Roberti MG, et al.** Chromozome aberrations in atypical chronic lymphocytic leukemia: a cytogenetic and interphase cytogenetic study. Leukemia 1997; 11: 1933–1940.
48. **Stilgenbauer S, Bullinger L, Benner A, et al.** Incidence and clinical significance of 6q deletions in B cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1999; 13: 1331–1334.
49. **Bentz M, Huck K, Manoir S, et al.** Comparative genomic hybridization in chronic B-cell leukemias shows a high incidence of chromozomal gains and losses. Blood 1995; 85: 3610–3618.
50. **Koski T, Karhu R, Visakorpi T, et al.** Complex chromozomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia are associated with cellular drug and irradiation resistance. Eur J Haematol 2000; 65: 32–39.

Podpořeno VZ MŠM 619 895 9205

MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: tomas.papajik@fnol.cz

Došlo do redakce: 10. 1. 2006
Přijato: 6. 4. 2006



FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ
3. zcela přepracované a doplněné vydání

Josef Marek a kolektiv

Jde o třetí přepracované a doplněné vydání zásadní publikace zajímající celou lékařskou veřejnost. Rychlý vývoj nových léků, ale často návrat ke starým osvědčeným medikamentům vyžadoval od velkého kolektivu autorů, vybraných nejlepších odborníků v oboru pod vedením prof. MUDr. Josefa Marka, DrSc. ohromného úsilí zvládnout obrovský objem informací a dát je do stručného a přehledného textu. Proti minulému vydání byl text rozšířen o kapitolu toxikologie a v kapitole o antibiotické léčbě o antivirologika. Lékařům všech odborností se nabízí mít na stole ucelenou publikaci se všemi potřebnými informacemi z farmakoterapie.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-0839-6, kat. číslo 1185, R4, pevná vazba, 776 str., cena 990 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz