proLékaře.cz | 5.11.2026

Sympozium G3 2019 – „Umělá inteligence – budoucnost onko-hematologie“

Je již dobrou tradicí, že se každoročně v jarních měsících koná mezinárodní vědecké Sympozium *G3 – Genes, Genetics, Genomics* věnované především nejnovějším trendům a objevům v oblasti hematologických malignit. Nejinak tomu bylo i letos, kdy se 21. března zaplnila konferenční hala pracoviště BIOCEV ve Vestci u Prahy a přivítala poznatků chtivé posluchače a samozřejmě i přední domácí a zahraniční řečníky. Tak jako v minulých letech se sympozium i letos uskutečnilo se ve spolupráci Ústavu hematologie a krevní transfuze, Biotechnologického a biomedicínského centra BIOCEV Akademie věd a UK a 1. lékařské fakulty UK. Hlavními organizátory sympozia byli dr. Kateřina Machová Poláková (ÚHKT) a prof. Tomáš Stopka (BIOCEV). Mottem letošního ročníku byla blízká budoucnost diagnostiky a léčby hematoonkologických onemocnění, kde lze se vstupem umělé inteligence a s ní spojených technologických inovací očekávat převratné změny.

Úvodní přednášku k tématu měl profesor **Torsten Haferlach**, výkonný ředitel mnichovské společnosti MLL Münchner Leukämielabor GmbH, která se od svého vzniku v roce 2005 vyvinula v přední instituci v diagnostice a výzkumu leukemie schopnou ročně analyzovat 80 tisíc primárních vzorků periferní krve a kostní dřeně pacientů s hematologickými malignitami. Dosáhnout tohoto stavu bylo možné pouze skloubením práce špičkových expertů v medicíně, biologii a bioinformatice s využitím digitálních a automatizovaných technologií zpracování jak samotných vzorků, tak i dat pocházejících z jejich analýzy.

Na začátku své přednášky vzpomenul profesor Haferlach sám sebe, jak jej v dětství bavilo zkoumat tajemství přírody mikroskopem, který dostal jako dárek od svých rodičů. Současný stav diagnostiky, prognostiky a léčby hematologických onemocnění se stále v zásadní míře opírá o údaje získané podobným pozorováním. Pro správnou diagnostiku leukemie je zapotřebí kombinovat informace vycházející z řady vyšetření primárních vzorků, jako je cytomorfologie, cytogenetika, imunofenotypizace, histologie a molekulární genetika. Na základě těchto vyšetření je možné správně určit diagnózu onemocnění, např. akutní myeloidní leukemii (AML), stanovit na základě analýzy chromozomových aberací, mutací a genové exprese jednotlivé podtypy nemoci a následně navrhnout pacientům optimalizovanou léčbu s využitím široké palety dostupných moderních preparátů (od kinázových inhibitorů přes monoklonální protilátky a CAR-T buňky až po induktory apoptózy). Řada těchto vyšetření je nicméně pracná, zabírá čas a nezřídka představuje rutinní, stereotypní činnost.

Princip umělé inteligence (AI) vychází z toho, že je možné stroje učit a trénovat k tomu, aby byly samy schopné rozpoznat dané onemocnění. Podobně jako například skenery obličejů na letištích využívá rozpoznávání vzorů, kterými jsou v tomto případě výstupy zmíněných vyšetření. Aby byl systém schopen zastoupit laboratorního pracovníka a zároveň zvládnout maximální průchod vzorků, je postaven na řadě automatizovaných kroků zahrnujících dnes v MLL analýzy mutací vybraných genů v panelech sestavených pro určitou skupinu onemocnění (např. nemocí myeloidní krevní řady) pomocí sekvenování nové generace (NGS) a paralelní kontrolu kvality celého procesu. Software využívající nahromaděných znalostí z předchozích let a řady integrovaných databází mutací a nukleotidových variant následně přiřadí nalezeným nukleotidovým záměnám predikční skóre jejich klinického dopadu. Již brzy bude možné přejít z panelů zahrnujících pouze vybrané geny (obvykle nejčastěji mutované geny s klinickým významem) k rutinním analýzám celých genomů. Profesor Haferlach upozornil na prudký nárůst sekvenačních kapacit v posledních letech. Zatímco NGS platforma MiSeq je například schopná za 24 hodin provést 30 milionů čtení z obou konců sekvence DNA a vyprodukovat maximálně 5 GB dat, NovaSeq S4 je za 44 hodin schopen provést 20 miliard čtení a vyprodukovat 3000 GB dat, což umožňuje v daném časovém úseku sekvenovat 24 lidských genomů! Samozřejmě, taková produkce dat klade vysoké nároky na úložné kapacity a v neposlední řadě si také žádá věnovat zásadní pozornost otázkám kybernetické bezpečnosti.

Závěrem své přednášky představil prof. Haferlach, který mimochodem vedle medicíny získal i doktorát z filozofie, vizionářské pojetí laboratoře blízké budoucnosti. Tato laboratoř bude pomocí stále se zdokonalujících algoritmů diagnostikovat a predikovat onemocnění na základě integrace expresních dat (RNA-Seq), mutačních profilů (NGS celogenomové sekvenování) a analýzy variability počtu kopií DNA a dalších strukturních variací genomu, která pravděpodobně nahradí klasická cytogenetická vyšetření. Proces extrakce RNA a DNA z primárních buněk, přípravy NGS knihoven a samotného sekvenování bude plně automatizovaný

proLékaře.cz | 5.11.2026

a propojený na všech stupních s laboratorním informačním systémem v tzv. internetu věcí. Zpracování dat bude výrazně urychleno. Nemoci budou klasifikovány na základě molekulárních markerů a dalších biologických znaků. Data pacientů budou ukládána v cloudovém režimu. To umožní i monitorování průběhu nemocí v terénu jednoduše přenosnými DNA sekvenátory, které mohou být integrovány do našich smartphonů. Pro zlepšení personalizované léčby se výrazně zvýší počet *in silico* klinických studií, využívajících virtuálních pacientů, v nichž bude na základě nakumulovaných dat možné predikovat působení testovaných léků.

Druhým přednášejícím G3 Sympozia byl dr. **Tomasz Stoklosa** z Oddělení imunologie lékařské fakulty Varšavské univerzity. Ve své přednášce vyzdvihl roli NGS v identifikování molekulárních mechanismů zodpovědných za rezistenci a progresi myeloproliferativních onemocnění.

Chronická myeloidní leukemie (CML) je považována za modelové onemocnění, u nějž je známa kauzální a specifická aberace – fúzní gen *BCR-ABL1*, která řídí samotný proces onkogeneze. Další progrese onemocnění spojená s transformací z indolentní chronické fáze do fatálního blastického zvratu, což je stále případ 2–5 % diagnostikovaných pacientů, je nicméně do velké míry *BCR-ABL1* nezávislá a souvisí s přítomností mutací v dalších genech. Podobně také udržitelnost dlouhodobé remise po vysazení léčby (TFR) u některých pacientů s CML, a naopak vznik relapsů u jiných pacientů, může souviset se specifickými charakteristikami jejich genotypu opět nezávisle na *BCR-ABL1*.

Právě na faktory ovlivňující progresi onemocnění a rezistenci k léčbě je zaměřen výzkum využívající různé varianty NGS metody. V současnosti jsou nejrozšířenějšími typy:

1. panelové sekvenování, při kterém sledujeme mutace v určitém souboru již vytipovaných genů, u kterých lze racionálně předpokládat určitou roli v patogenezi daného onemocnění, a

2. celoexomové sekvenování (WES), které pokrývá všechny protein kódující oblasti lidského genomu a sleduje přítomnost nukleotidových záměn. Obě tyto metody mají své výhody a nevýhody. Výhodou použití komerčně dodávaného genového panelu, nebo výběru genů selektivně cílených próbami podle přání výzkumníka může být vyšší pokrytí (průměrný počet čtení) určitých oblastí genomu, což umožňuje s vyšší jistotou určit, zda se na dané pozici (bázi) skutečně nachází příslušná nukleotidová záměna.

Dr. Stoklosa aplikoval metodu NGS zacíleného na 1 200 vybraných genů při studiu faktorů ovlivňujících progresi CML do blastického zvratu. Porovnával tak mezi sebou mutační profily u pacientů s CML, kteří při léčbě inhibitory tyrozinových kináz dosáhli stabilní velké molekulové odpovědi (n = 36), s pacienty, kteří navzdory této léčbě progradovali do blastického zvratu a na tuto chorobu zemřeli (n = 11). Analýza proběhla na spárovaných vzorcích z doby diagnózy a blastického zvratu/velké molekulární odpovědi. U pacientů nebyly v žádné fázi choroby detekovány mutace v kinázové doméně *BCR-ABL1*, které mohou být příčinou rezistence k léčbě. Klíčovým zjištěním studie bylo, že u pacientů s klinicky nepříznivým průběhem onemocnění byly v řadě případů nalezeny mutace v genech často mutovaných u myeloidních malignit – *RUNX1*, *DNMT3A* a *IDH1*, přičemž u většiny pacientů (6/11) šlo o preexistující somatické mutace detekované již ve vzorcích z doby diagnózy. Tyto „mutace AML typu“ se mohou nacházet už v *BCR-ABL1*-negativním preleukemickém klonu a pravděpodobně predisponují k progresi CML. Naopak mutace v genu *ASXL1* se nacházely v době diagnózy jak u pacientů s následnou progresí do blastického zvratu, tak ve skupině pacientů s dobrým klinickým průběhem.

Jaký význam může mít znalost mutačního profilu a genové exprese pro léčbu leukemií ilustroval Stoklosa na příkladu využití principu tzv. syntetické letality. Ten využívá slabin některých nádorových buněk v podobě získaných mutací v genech potřebných pro opravu závažných poškození DNA, jakými jsou dvouřetězcové zlomy (DSB). Zatímco normální buňky jsou schopné opravovat vzniklé DSB DNA pomocí opravných drah homologní rekombinace, nebo nehomologního spojování konců, nádorové buňky nesoucí mutace v nějakém z genů zapojeného do těchto opravných drah (např. *BRCA1/2, PRKDC*) nezbývá než pro opravu DSB využít alternativní opravnou dráhu, pro kterou je nutná exprese genu *PARP1*. Inhibitory PARP1 jsou potom schopné takové nádorové buňky zabíjet. Tento princip úspěšně klinicky používaný při léčbě rakoviny vaječníků a prsu (s germinálními mutacemi v *BRCA1* nebo *BRCA2*) je podle všeho možné úspěšně aplikovat i při léčbě leukemií. Mutace v kináze FLT3 se vyskytuje zhruba u 25 % pacientů s AML a tento subtyp se obecně navzdory léčbě inhibitory cílícími FLT3 kinázu vyznačuje špatnou prognózou. Bylo nicméně zjištěno, že FLT3 inhibitory snižují expresi genů BRCA1/2 potřebných pro opravy DSB u proliferujících buněk. Kombinace léčby FLT3 inhibitory (např. quizartinib) s inhibitory PARP1 (např. olaparibem) napodobuje syntetickou letalitu a způsobuje apoptózu proliferujících i spících leukemických buněk.

Na závěr své přednášky představil Stoklosa několik kazuistik ze své praxe, kde poznání mutačního profilu pomohlo určit či zpřesnit diagnostiku onemocnění.

proLékaře.cz | 5.11.2026

Sympozium bylo zakončeno přednáškou profesora **Tomáše Stopky** z pořádajícího pracoviště Biotechnologického a biomedicínského centra BIOCEV AV ČR a UK. Profesor Stopka se dlouhodobě věnuje problematice primární a získané rezistence pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) ve vyšším riziku na léčbu s azacytidinem a tuto problematiku představil i ve svém příspěvku.

MDS je onemocněním, u něhož se na rozdíl od jiných hematoonkologických diagnóz zatím nepodařilo dosáhnout významnějšího pokroku v léčbě, pokud jde o prodloužení celkového přežití pacientů. Důvodem je především velmi časté navození rezistence na léčbu azacytidinem (AZA), hypometylační látkou, která je v těchto případech lékem první volby. Senzitivitu MDS k AZA a vznik rezistence je ovlivňován somatickými mutacemi v řadě genů, které jsou u MDS častým nálezem. Prof. Stopka poukázal na to, že na roli mutací v MDS je potřeba se dívat z pohledu klonálního repertoáru kmenových buněk, poruchy diferenciace v jednotlivých krevních buněčných řadách, z hlediska mechanismů progrese onemocnění do AML a z hlediska změn mechanismů metylace DNA. Mutace samy se pak podle svého původu dělí na somatické (podléhající klonální selekci a často se akumulující s rostoucím věkem pacientů s MDS) a germinální, a podle svého účinku pak na řídící a pasažérské.

Mutace u MDS zasahují široké spektrum genů ve skupinách epigenetických regulátorů ovlivňujících pomocí post-translačních úprav histonů a metylace DNA strukturu chromatinu (*TET2, ASXL1, DNMT3A, EZH2, IDH1/2*), skupině transkripčních faktorů účastnících se krvetvorby (*RUNX1, WT1*), tyrozinkinázových signalizačních drahách (*JAK2, NRAS*) i u dalších genů (*TP53, BCOR*). Profesor Stopka připomněl průkopnickou studii klonálního vývoje kolorektálního karcinomu Berta Vogelsteina. Podobně u AML bylo prokázáno, že k jejímu vzniku je zapotřebí minimálně dvou po sobě jdoucích mutačních událostí („hitů“). Lze předpokládat, že refrakternost, vznik rezistence, nebo naopak dobrá odpověď pacientů s MDS na AZA je rovněž dána selekcí mutovaných klonů.

V nedávno publikované práci kolektivu prof. Stopky byl pomocí NGS stanoven mutační profil 54 genů ve spárovaných vzorcích z doby diagnózy a na léčbě AZA u 38 pacientů, z nichž 60 % na léčbu odpovědělo. Identifikováno bylo 116 mutací, z nichž řada (*TP53, RUNX1, EZH2* aj.) byla již dříve asociována s klinickým průběhem onemocnění. Ukázalo se nicméně, že celkově přežití neovlivňuje pouze samotná (ne)přítomnost mutací, ale také mutační dynamika. Mutace v *CDKN2A, BCOR, EZH2* signifikantně asociovaly se zkrácením doby, kdy pacienti odpovídali na léčbu s AZA, a u mutace *CDKN2A* byl nalezen i vztah ke kratší době přežití pacientů. Naopak expanze klonu nesoucího mutaci *TP53*, obecně považovanou za rizikový faktor u MDS, byla spojena s poměrně rychlým vznikem rezistence na AZA, ale zároveň s delší dobou přežití. Celkově se ukázalo, že progrese MDS a rezistence na AZA je spíše spojena s proliferací původně mutovaných klonů, které případně získávají další mutace než se získáním nových mutací v jiných klonech, které by následně expandovaly na úkor původně mutovaných klonů.

Rovněž přednáška prof. Stopky poukázala na účinnost kombinace současné léčby MDS ve vyšším riziku AZA a jinými demetylačními látkami s přípravky působícími na metabolismus nádorových buněk, podporující diferenciaci (GCSF), nebo modulující imunitní systém pacientů (lenalidomid).

Závěrem lze říci, že všechny výše zmíněné příspěvky Sympozia G3 zaujaly i letos přítomnou odbornou veřejnost a podnítily zajímavou diskusi zaměřenou zejména na využití NGS v současné praxi hematoonkologických onemocnění a na výzvy, které (nejen) tento obor v nejbližší budoucnosti čekají.

RNDr. Nikola Čuřík, Ph.D.
Oddělení molekulární genetiky
ÚHKT
U Nemocnice 1
128 20 Praha2
e-mail: nikola.curik@uhkt.cz