

Vznik a výskyt PFG

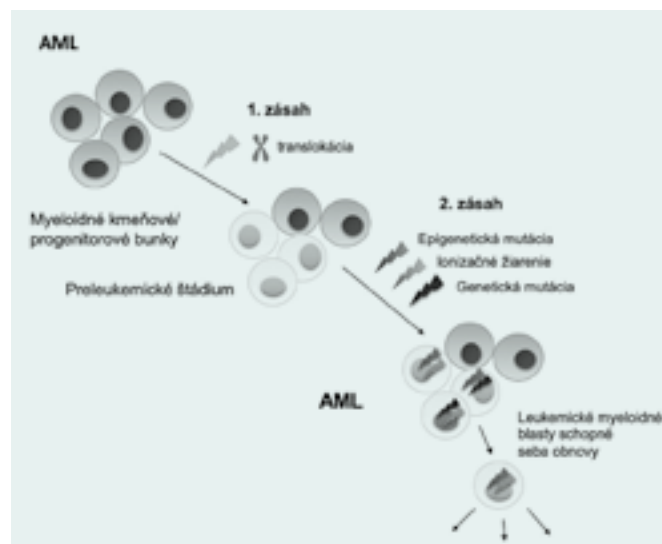
Viacero detských leukémií je pravdepodobne spôsobených tvorbou preleukemických klonov u novorodencov, ktoré vznikajú transformáciou hematopoetických kmeňových/progenitorových buniek (HSPC) (1). Vývoj akútnej detskej leukémie je viacstupňový proces, ktorý je riadený akumuláciou genetických abnormalít. Počiatočná udalosť, ako je chromozomálna translokácia, často generuje preleukemický fúzny gén, ktorý nadobúda niektoré nové aktivity (často ovplyvnené transkripčné faktory alebo tyrozínkinázy) a blokuje diferenciáciu HSPC. Takáto udalosť sa nazýva „prvý zásah“ a primárne vzniká nesprávnym opravením dvojlákových zlomov DNA (DSB) počas fetálnej hematopoézy (2,3). Tento preleukemický fúzny klon môže prejsť konverziou na úplný malígny klon „druhým zásahom“, čo môže byť spôsobené bodovými mutáciami, akými sú napríklad delécie, inzercie alebo duplikácie (Obr. 1). Väčšina PFG je zvyčajne neskôr eliminovaná v postnatálnom vývoji (4).

Prítomnosť PFG u zdravých novorodencov sa uvádza vo viacerých štúdiách, a predpokladá sa, že majú pôvod už v maternici (5). Údaje o výskyte najčastejších AML PFG u novorodencov zatiaľ nie sú súhrnne opísané. Konkrétne sa odhadoval výskyt *AML1-ETO* vo veľmi širokom rozmedzí medzi 0,2 % a 40 % (3, 6). Táto variabilita bola spôsobená najmä rozdielmi vo veku, etnickej príslušnosti a metodickými problémami. Výskyt *PML-RARA* bol analyzovaný iba v jednej štúdií, ktorá detegovala incidenciu tohto génu až na 70 % (7). Podľa dostupných informácií ešte neprebehla žiadna štúdia na stanovenie frekvencie génu *MLL-AF9*. Včasná detekcia PFG u zdravých novorodencov, rovnako aj špecifické zacielenie konkrétnej subpopulácie hematopoetických kmeňových buniek, môže významne pomôcť v prevencii a liečbe AML (8). Charakterizácia PFG u tehotných žien by bola výrazne nápomocná pri identifikácii a diferenciálnej diagnostike ostatných ochorení, akým je pri preeklampsii HELLP syndróm, nakoľko AML u tehotných žien s preeklampiou simuluje parametre krvi HELLP syndrómu (9).

AML1-ETO

Fúzny gén *AML1-ETO* vzniká chromozomálnou translokáciou t(8;21)(q22;q22) a predstavuje jednu z najbežnejších cytogenetických abnormalít v AML, najmä v podtype M2. *AML1* funguje ako transkripčný faktor, ktorý aktivuje hematopoetické kontrolné gény a *ETO* sa naopak považuje za transkripčný korepresor (10). Tento typ translokácie nesie približne 10 % všetkých prípadov AML, zatiaľ čo v detstve je diagnostikovaných 10–15 %. Aj napriek priaznivej prognóze pacientov je päťročná

Obr. 1 Mutачné udalosti vedúce k vzniku preleukemických fúzných génov



prežitie iba 50 %. V rámci diagnostiky je táto translokácia vhodným markerom na detekciu leukémie. Terapia AML s translokáciou t(8;21) je v počiatočnom štádiu štandardne liečená antracyklínom a cytarabínom. V porovnaní s inými subtypmi je chemosenzitivita vyššia, čo môže byť zapríčinené aktiváciou kaskády p53, vedúcej v konečnom dôsledku k apoptóze bunky (11). Liečba môže byť pre zlepšenie výsledku doplnená o anti-CD33 protilátku gemtuzumab ozogamicín. Niektoré štúdie sa zameriavajú na degradáciu fúzneho génu na molekulárno-genetickej úrovni, a to vývojom modifikovaných molekúl schopných blokovat aktivitu abnormálneho génu (12).

PML-RARA

Translokácia t(15;17)(q22;q21) je diagnostickým znakom akútnej promyelocytovanej leukémie (APL) a vedie k fúzii génov *PML* a *RARA*. APL je podtriedou AML a podľa klasifikačného systému WHO je chromozomálna aberácia v 95 % prípadoch APL t(15;17)(q22;q21), ktorá zabraňuje správnej diferenciácii buniek (13). *PML* proteín dokáže vďaka svojmu zloženiu prechodne interagovať s viac ako 170 proteínmi, čím je zapojený v rôznych dráhach (regulujúcich genómovú instabilitu, apoptózu a senescenciu, samoobnovu kmeňových buniek či epigenetickú reguláciu a transkripciu hematopoetických kmeňových buniek). Väčšina týchto interakcií je sprostredkovaná jeho RBCC doménou, ktorou dokáže multimerizovať a vytvárať tzv. *PML* jadrové telieska, alebo inými, izoformovo špecifickými doménami (14–16). Izoformy proteínu *RARA*

Tab. 1 Najčastejšie vyskytujúce sa preleukemické fúzne gény u AML a ich charakteristika (22, 23, 25–30)

	translokácia	funkcia génuv	funkcia fúzneho proteínu	výskyt
AML1-ETO	t(8;21)(q22;q22)	AML1 – transkripčný faktor viažuci DNA, spolu s CBFβ tvorí CBF (z ang. core binding factor) ETO – transkripčný represor	onkogén špecifický pre konkrétny bunkový typ zvýšená samoobnova HPSC blokovaníe diferenciácie buniek	~18 (30) % AML
PML-RARA	t(15;17)(q22;q21)	RARA – transkripčný faktor receptora alfa kys. retinovej, dôležitý pre správnu diferenciáciu bielych krviniek PML – tumor-supresor, kolokalizuje s mnohými proteínmi (p53, DAXX, CBP)	disrupcia <i>PML</i> teliesok (<i>PML</i> proteín viazaný s inými proteínmi) dimerizácia s <i>PML</i> proteínom a jeho vyradenie z funkcie	~10 (90) % AML
MLL-AF8	t(9;11)(p22;q23)	MLL – viacero génov kódujúcich komplexný transkripčný faktor, regulácia <i>HOX</i> génov	mení myeloidné progenitorové bunky a suprimuje <i>HOX</i> gény	~11 (30) %