

A1 EFEKT RENÁLNEJ DENERVÁCIE NA FUNKCIU PRAVEJ A ĽAVEJ KOMORY SRDCA U HYPERTENZNÝCH POTKANOV SO SRDCOVÝM ZLYHANÍM

Miklovič M. (1,2), Gawryś O. (1), Honetschlägerová Z. (1), Kala P. (1,3), Husková Z. (1), Kikerlová (1), Vaňourková Z. (1), Kvasilová A. (6), Kitamoto M. (6), Maxová H. (1,2), Puertas-Frias G. (5), Mráček T. (5), Sedmera D. (6), Melenovský V. (1,4)

1 - Centrum Experimentálnej Medicíny, Inštitút Klinickej a Experimentálnej Medicíny - IKEM, Praha, Česko, 2 - Ústav patofyziológie, 2. LF UK Praha, Česko, 3 - Kardiologická klinika FN Motol a 2. LF UK Praha, Česko, 4 - Kardiologická klinika, Inštitút Klinickej a Experimentálnej Medicíny - IKEM, Praha, Česko, 5 - Fyziologický ústav, Česká Akadémia vied, Česko, 6 - Anatomický ústav, 1. LF UK, Česko.

Školiteľ: prof. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.

Úvod: Klinické štúdie ukázali, že renálna denervácia (RDN) znižuje tlak krvi u pacientov s hypertenziou. V predošlej štúdii sme zistili, že RDN zlepšuje prežívanie u hypertenzných potkanov so srdcovým zlyhaním indukovaným objemovým preťažením, aortokaválnou fistulou (ACF). Avšak, či k tomuto zlepšeniu dochádza v dôsledku zníženia afterloadu alebo kvôli účinkom RDN na funkciu pravej (PK) a ľavej komory (LK), nie je v súčasnej dobe známe.

Cíl: Hlavným cieľom tohoto projektu bolo zistiť efekt RDN na funkciu PK a LK u hypertenzných potkanov s ACF. Druhým cieľom tohoto projektu bolo vyvinúť protokol pre simultánne in-vivo monitorovanie PK a LK pomocou tlakovo-objemovej analýzy.

Materiál a metódy: 8-týždňové samce transgénnych potkanov Ren-2 (model angiotenzín II-dependentnej hypertenzie) podstúpili ACF operáciu. Po jednom týždni bola zvieratám vykonaná bilaterálna RDN (mechanická a chemická aplikácia fenolu) z laparotómie. Dva týždne po RDN bola funkcia PK a LK monitorovaná simultánnou biventrikulárnou tlakovou-objemovou analýzou a v každom týždni boli zvieratá vyšetrované pomocou echokardiografie. Vzorky srdca a obličiek pre molekulárne analýzy boli odobraté z dekapitovaných potkanov.

Výsledky: RDN u potkanov s ACF znížila maximálny tlak v PK, no neovplyvnila maximálny tlak v LK. Napriek tomu však RDN u ACF významne znížila hypertrofiu, dilatáciu oboch komôr a kongesciu pľúc a pečene. RDN u potkanov s ACF tiež zvýšila systolickú funkciu oboch komôr (end-systolickú elastanciu a PRSW), znížila hladiny noradrenalínu (NA) v obličke a plazme a obnovila vyčerpané hladiny NA v LK aj PK. Na úrovni génovej expzie viedla RDN u ACF potkanov k prospešnej remodelácii, ktorá sa prejavila zvýšenou transkripciou beta-1 adrenergických receptorov v LK, a zníženou transkripciou génu natriuretického peptidu A, kolagénu 1 a monoaminoxidázy A. Popri výrazných účinkoch na srdce, RDN u ACF potkanov tiež inhibovala aktivitu neprilyzínu v obličke.

Záver: Okrem účinkov na tlak RDN priaznivo ovplyvnila komorové funkcie, markery remodelácie myokardu a obnovila hladiny NA v myokarde. Na základe našich výsledkov predpokladáme, že priaznivé účinky RDN sú sprostredkované najmä redukciami sympatického nervového systému a obnovenou signalizáciou NA v srdci.

Podpora projektu: Ministerstvo zdravotníctva ČR, grant č. NU22-02-00161, NU21-02-00402, NV19-02-00130. Projekt Národný ústav pre výskum metabolických a kardiovaskulárnych ochorení (Program EXCELES, Projekt č. LX22NPO5104) - Financované Európskou úniou - Next Generation EU, Grantová agentúra UK, číslo grantu GAUK 304121.

A2 MÁ PROBIOTICKÁ SUPLEMENTACE EFEKT I NA ZASTOUPENÍ PROSPĚŠNÝCH STŘEVNÍCH PRVOKŮ U DĚTÍ S GENETICKÝM RIZIKEM CELIAKIE?

Hurych J. (1,2), Oscarsson E.(3), Håkanson Å. (3), Jirků-Pomajbíková K. (4), Jirků M. (4), Aronson C.A. (5), Cinek O. (1,2) a Agardh D. (5)

1,2 Ústav lékařské mikrobiologie & Pediatrická klinika, 2.LF UK a FN Motol, Praha 3 Department of Food Technology Engineering and Nutrition, Lund University, Lund, Švédsko 4 Biologické centrum, Akademie věd ČR, Parazitologický ústav, České Budějovice 5 Celiac Disease and Diabetes Unit, Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Švédsko

Školitel: prof. MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D.

Úvod: Lactiplantibacillus plantarum HEAL9 a Lacticaseibacillus paracasei 8700:2 mají po šestiměsíční suplementaci pozitivní vliv na modulaci imunitního systému a složení střevního bakteriomu u dětí s genetickým rizikem celiakie (celiac disease autoimmunity, CDA).

Cíl: Cílem naší studie bylo sledovat vliv uvedených probiotických kmenů na jednobuněčný parazitom s primárním zaměřením na Blastocystis sp.

Materiál a metody: Analyzováno bylo 227 vzorků stolice od 78 švédských dětí s CDA, které se účastnily randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie, kde dostávaly suplementaci Lactiplantibacillus plantarum HEAL9 a Lacticaseibacillus paracasei 8700:2 (n=38), nebo placebo (n=40). Vzorky byly odebrány na začátku, po 3 a 6 měsících od intervence a analyzovány na přítomnost Blastocystis sp. kvantitativní PCR v reálném čase (RQ-PCR) a subtypizovány pomocí amplikonového sekvenování. Ostatní jednobuněční parazité byli detekováni necíleným sekvenováním 18S rDNA a ověřeni pomocí RQ-PCR. Vztah mezi parazity a bakteriomem byl charakterizován profilováním 16S rDNA oblasti V3-V4.

Výsledky: Byli identifikováni tři jednobuněční prvoci, nejvyšší prevalence byla u Dientamoeba fragilis (23,1 %, 18/78 dětí), následovaná Blastocystis sp. (15,4 %, 12/78) a Entamoeba sp. (2,6 %, 2/78). Množství prvoků bylo v průběhu času stabilní a nebylo ovlivněno probiotiky (p=0,14 pro Blastocystis sp., p=0,10 pro D. fragilis). Přítomnost prvoků ve stolici byla spojena se zvýšenou diverzitou bakteriomu (více indexy, vše p < 0,01). Složení bakteriomu bylo ovlivněno přítomností prvoků: pozitivita Blastocystis sp. byla inverzně asociována s rody Akkermansia (až na úroveň phylum; p = 0,001), Faecalibacterium (p = 0,003) a Romboutsia (p = 0,029); kdežto pozitivita D. fragilis byla inverzně asociována s čeleděmi Enterobacteriaceae (p = 0,016) a Coriobacteriaceae (p = 0,022) a rody Flavonifractor (p < 0,001), Faecalibacterium (0,009), Lachnoclostridium (0,029), Ruminococcus (p < 0,001) a Granulicatella (p = 0,018).

Závěr: Prevalence Blastocystis sp. a D. fragilis u dětí s CDA je nízká. Navíc, jejich pozitivita ani kvantita se po probiotické intervenci nemění. Přítomnost prvoků je spojena se zvýšenou diverzitou bakteriomu a nepřímo souvisí se zastoupením některých prospěšných bakterií. Přestože probiotika mohou dětem s CDA pomoci modulovat imunitní odpověď a pozitivně ovlivnit fekální bakteriom, jednobuněčný parazitom neovlivňují.

Podpora projektu: Financováno z projektu č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/18_053/0016976: Mezinárodní mobility výzkumných, technických a administrativních pracovníků na UK

A3 PO STOPÁCH FOKÁLNÍ KORTIKÁLNÍ DYSPLÁZIE TYPU I ANEB VYUŽITÍ METODY HLUBOKÉHO SEKVENOVÁNÍ DNA K HLEDÁNÍ SOMATICKÝCH VARIANT

Heřmanovská B. (1), Straka B. (1), Kršek P. (1), Krsková L. (2), Koblížek M. (2), Zámečník J. (2), Musilová A. (3)

1 - Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol 2 - Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol 3 - Neurogenetická laboratoř 2. LF UK a FN Motol

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Kršek, PhD.

Úvod: Fokální kortikální dysplázie typu I (FCD typu I) je příčinou těžké fokální farmakorezistentní epilepsie s významným dopadem na vývoj a kognici. V porovnání s jinými typy malformací vývoje mozkové kůry (např. FCD typu II a mutace v genech mTOR signální kaskády), u FCD typu I dosud nebyla objasněna genetická příčina. V etiopatogenezi se předpokládá role somatických mutací.

Cíl: Zavést metodu hlubokého celoexomového sekvenování (WES) DNA z mozkové tkáně získané při epileptochirurgické operaci pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií na podkladě FCD typu I s cílem identifikace somatických variant.

Materiál a metody: Vyšetření byli pacienti s fokální farmakorezistentní epilepsií, kteří podstoupili resekční / diskonekční epileptochirurgickou operaci mezi roky 2017 a 2023 s histopatologickým nálezem FCD typu I. V rámci genetického vyšetření byla pacientům odebrána krev k izolaci germinální DNA. Po histopatologickém zhodnocení tkáně byla provedena izolace DNA z mozkové tkáně (somatická DNA). Párové vzorky DNA (germinální i somatické) byly odeslány k celoexomovému sekvenování (TwistCaptured kit, SureSelect V8 kit). Získaná data byla bioinformaticky zpracována a varianty byly vizualizovány (program AlamutVisual) a prioritizovány (lokalizace, model dědičnosti, CADD skóre, exprese v mozku, funkční dopad na strukturu proteinu atd.). Pro validaci detekovaných variant jsme využili hluboké amplikované sekvenování a NGS.

Výsledky: Celkem bylo vyšetřeno 23 pacientů (děti i dospělí). U 6 pacientů jsme identifikovali potenciálně kauzální varianty v těchto kandidátních genech – RARS1, BRAF, STRIP1, ARID1A, USP9X, IGF1R a ATP2B1. Varianty v genech RARS1 (c.1761G>T, chr5:g.168517950G>T, p.Lys587Asn) a BRAF (c.1916_1917insTAC, chr7:g.140753338_140753339insGTA, p.Thr639dup) byly již validovány.

Závěr: Prezentován je unikátní a dle literatury největší soubor pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií na podkladě FCD typu I, u nichž bylo provedeno celoexomové sekvenování DNA z mozkové tkáně. U 26% pacientů (6/23) se podařilo se identifikovat potenciálně kauzální somatické varianty. RARS1 a BRAF jsou první geny s prokázanou somatickou mutací u fokální kortikální dysplázie typu I.

Podpora projektu: Tato práce byla podpořena z grantového projektu GAUK, No. 2120293

A4 MORFOLOGICKÁ A MOLEKULÁRNÍ ANALÝZA MOZKOVÝCH LOW GRADE NÁDORŮ S FÚZÍ GENU FGFR2

Koblížek M.(1), Stanek M.(1), Strnadová M.(1), Krsková L.(1), Vícha A.(2), Zápotocký M.(2), Beneš V.(3), Zámečník J.(1)

1 - Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha, 2 - Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, 3 - Neurochirurgická klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

Školitel: prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Úvod: V posledních letech se rozvíjejí poznatky o molekulárně genetických změnách charakteristických pro low grade gliové a glioneuronální nádory a s jejich pomocí byly dokonce definovány některé nové jednotky. Mnoho změn je však zatím prozkoumáno jen řídko. Jednou z nich je fúze genu FGFR2, která je v literatuře popisována nejčastěji u nově definovaného gliového nádoru – polymorfni low grade neuroepitelový tumor mladých (PLNTY).

Cíl: V naší práci jsme přezkoumali vzorky low grade nádorů CNS z našeho pracoviště, u kterých byla prokázána fúze FGFR2. Cílem bylo určit, zda všechny nádory mají stejnou morfologii odpovídající PLNTY a zda jsou si podobné i svými metylačními profily.

Materiál a metody: V databázi molekulárně genetických vyšetření jsme identifikovali všechny low grade gliové a glioneuronální nádory CNS s fúzí FGFR2. Zhodnotili jsme základní klinické údaje pacientů. Revidovali jsme histopatologické preparáty a hodnotili morfologii nádorů a jejich imunofenotyp. Vzorky nádorů jsme vyšetřili metodou metylační SNP microarray a získaná data jsme hodnotili s využitím metylačního klasifikátoru nádorů CNS.

Výsledky: Z celkového počtu 385 molekulárně geneticky vyšetřených low grade nádorů CNS jsme identifikovali 12 případů (3,1 %) s fúzí genu FGFR2. Medián věku v době operace byl 14 let (3 – 45 let), přičemž 8 pacientů bylo ženského a 4 mužského pohlaví. Všechny nádory byly lokalizovány supratentoriálně, nejčastěji v temporálním laloku (celkem 9 případů), a byly vždy asociovány s farmakorezistentní epilepsií. Histopatologická morfologie nádorů byla různorodá. Sedm případů odpovídalo charakteristikou PLNTY, dva případy měly znaky gangliogliomu, dva nádory splňovaly kritéria dysembryoplastického neuroepiteliálního tumoru (DNET) a jeden nádor jsme klasifikovali jako multinodulární a vakuolizující neuronální tumor (MVNT). Molekulárně genetickým vyšetřením jsme identifikovali fúze genu FGFR2 s geny INA (n = 4), KIAA1598 (n = 3), ZCCHC24 (n = 2) a po jednom případě s geny CTNNA3, PASD1 a BAIAP2L1. Posledně zmíněný fúzní gen FGFR2::BAIAP2L1 dosud nebyl u low grade glioneuronálních nádorů popsán. Metylační klasifikátor zařadil s dostatečným skóre 5 případů jako gangliogliom a 2 případy jako DNET. Zbýlých 5 případů nemělo skóre dostatečné pro jednoznačnou klasifikaci a byly zařazeny obecně jako low grade neuroepiteliální nádor.

Závěr: Naše studie prokázala, že nádory CNS s fúzí FGFR2 nejsou homogenní skupinou, ale že fúze FGFR2 se může vyskytnout u různých histopatologických typů low grade gliových i glioneuronálních nádorů.

A5 FYZIOLOGICKÉ OSTEOCHONDRÁLNÍ ZMĚNY VE FOSSA GLENOIDALIS

Beneš M.(1), Fulín, P.(2), Kachlík, D.(1), Al-Redouan, A.(1), Tomaides, J.(2), Kysilko, M.(3), Salavová, Š.(1), Kunc, V.(1,4)

1 - Ústav anatomie 2. LF UK 2 - I. ortopedická klinika 1. LF UK a FN Motol 3 - Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol 4 - Klinika úrazové chirurgie FZS UJEP a Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

Pregraduální student

Školitel: MUDr. Vojtěch Kunc, Ph.D.

Úvod: Traumatické nebo degenerativní osteochondrální defekty ve fossa glenoidalis mohou být zdrojem rekurentních dislokací ramenního kloubu. Přítomnost běžných anatomických variací však může jejich diagnostiku značně komplikovat. Je známo, že kloubní chrupavka je fyziologicky zúžená uprostřed fossa glenoidalis, ale doposud není známý kostěný podklad jejího ztenčení.

Cíl: Cílem studie bylo zanalyzovat morfologii fossa glenoidalis na kostěných preparátech a zkorelovat nálezy se snímky ze zobrazovacích metod a artroskopických vyšetření. Druhým cílem bylo objasnit vznik fyziologických osteochondrálních změn a jejich vztah k věku jedince.

Materiál a metody: Celkem bylo zkoumáno 360 lopatek (300 dospělých, 30 dětských a 30 fetálních) pro přítomnost variací ve fossa glenoidalis. V dalším kroku byly tyto nálezy zkorelovány s 300 CT a 300 MRI vyšetřeními pacientů z různých věkových skupin. Tyto poznatky pak byly přeneseny do 20 artroskopických vyšetření ramenního kloubu. Vzhledem k nepřesnostem v současné literatuře bylo vytvořeno nové názvosloví týkající se osteochondrálních variací s využitím metody Delphi.

Výsledky: U 46.7% dospělých lopatek byl nalezen tzv. Assakyho hrbolek a u 9.0% doposud bezejmenný kostěný defekt. V radiologické části studie byl Assakyho hrbolek identifikován na 42.7% CT a 39.3% MRI snímcích a kostěný defekt byl přítomen na 4.0% CT a 4.7% MRI snímcích. Nad oběma struktura byla kloubní chrupavka ztenčena a u mladých jedinců nad kostěným defektem zcela chyběla. Zároveň byl zjištěn vzestupný trend v incidenci Assakyho hrboleku u starších osob. Naopak kostěný defekt se nejčastěji vyskytoval ve druhé dekádě věku a poté jeho incidence klesala. Během artroskopických vyšetření ramenního kloubu bylo patrné centrální zašednutí chrupavky, způsobené jejím ztenčením, u 55.0% ramen. Na základě našich výsledků a názorů expertů byly navrženy čtyři nové anatomické termíny - tuberculum intraglenoidale, fovea glenoidalis, area nuda glenoidalis a area grisea glenoidalis.

Závěr: Fyziologické zúžení kloubní chrupavky ve fossa glenoidalis je způsobeno přítomností tuberculum intraglenoidale a fovea glenoidalis. Ačkoliv přítomnost tuberculum intraglenoidale není klinicky významná, přítomnost fovea glenoidalis může značně komplikovat interpretaci osteochondrálních lézí glenoidu. Speciální pozornost vyžaduje přítomnost fovea glenoidalis u teenagerů, neboť její odlišení od patologického defektu je složité vzhledem ke kompletní absenci chrupavky nad touto strukturou. Nově navržené termíny mohou posloužit pro zpřesnění popisu fyziologických struktur ramenního kloubu.

A6 EPILEPTIC NEURONAL ACTIVITY IMPACTS MYELINATION IN MOUSE MODEL OF FOCAL CORTICAL DYSPLASIA

Vrskova N.(1), Hruskova B.(1), Bogdanovic A.(1), Rehorova M.(1), Kudlacek J.(1), Jiruska P.(1) and Pivonkova H.(1)

1 - Department of Physiology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Pregraduate student

Supervisor: MUDr. Helena Pivoňková, Ph.D.

Introduction: Focal cortical dysplasia (FCD) is a regional malformation of cortical development often resulting in pharmaco-resistant epilepsy. Its molecular origin lies in somatic mutations in the mTOR (mammalian target of rapamycin) signalling pathway in excitatory neurons. On cellular level it is characterized by appearance of dysmorphic neurons and impaired neuronal migration leading to disorganized neuronal circuitry, and accompanied by seizures. Oligodendrocyte precursor cells (OPCs) have been shown to respond to neuronal activity by proliferation and differentiation in a process of activity-dependent myelination. Neuronal activity also triggers new myelin sheaths adding and thickening by mature oligodendrocytes.

Aims: We hypothesize that aberrant neuronal activity associated with epilepsy may affect oligodendrocyte differentiation and myelination.

Materials and Methods: We used a mouse model of FCD induced by intrauterine electroporation of a plasmid carrying a mutated mTOR gene, causing hyperactivity of the mTOR pathway in level 2/3 cortical excitatory neurons. Electroporated mice develop FCD and around the age of 8 weeks, they develop seizures. From this age on, the mice were continuously EEG-video monitored, to assess the occurrence of epileptic seizures. At the age of 4 months, the animals were perfused, and their brain tissue was subsequently stained for specific markers of the oligodendrocyte lineage and myelin. We quantified the number of aforementioned cells in grey matter (L2-L3) and white matter (corpus callosum) in both hemispheres. Mice electroporated with mutated mTOR without seizures and mice electroporated with GFP plasmid were used as controls.

Results: In animals with seizures, we observed a significantly lower number of Olig2+ cells both in dysplastic cortex and in the contralateral hemisphere compared to control groups. In the lesion hemisphere, there was an increase in the relative number of NG2+/Olig2+ cells compared to the contralateral hemisphere and both control groups. In the corpus callosum, we found an increase in the relative number of CC1+/Olig2+ cells in the hemisphere with the lesion compared to the contralateral hemisphere and both controls.

Conclusions: In summary, FCD is accompanied by widespread loss of oligodendrocyte lineage cells which might be attributed to seizures or non-autonomous cell signalling by neurons with increased mTOR activity. Moreover, we found evidence for activity-dependent myelination in the corpus callosum but not in the cortex.

Support: Supported by Primus of the Charles University (PRIMUS/21/MED/005).

A7 KOMBINOVANÁ LÉČBA PONATINIBEM A ASCIMINIBEM JE EFEKTIVNÍ V LÉČBĚ CDX MODELU BLASTICKÉHO ZVRATU CML

Adam Láznička (1,2), Nikola Čuřík (1,3), Václava Polívková (1), Jitka Křížková (1), Pavel Semerák (4), Eva Pokorná (3), Pavel Burda (1,3), Andreas Hochhaus (5) a Kateřina Machová Poláková (1,3)

1 - Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha, 2 - 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, 3 - Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha, 4 - Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNM, Praha, 5 - Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum, Jena

Školitel: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Úvod: V blastickém zvratu chronické myeloidní leukemie (BC-CML) jsou na rozdíl od chronické fáze u pacientů detekovány i jiné aberace kromě BCR::ABL1 podílející se na vysoké agresivitě choroby. U mladších pacientů je základem léčby chemoterapie a tyrosinkinásové inhibitory (TKI) s následnou allogenní transplantací, u starších monoterapie TKI, ev. v kombinaci s redukovanou chemoterapií. Přesto jsou výsledky léčby BC-CML neuspokojivé a směřování k personalizované terapii je nezbytné pro dlouhodobé přežití pacientů.

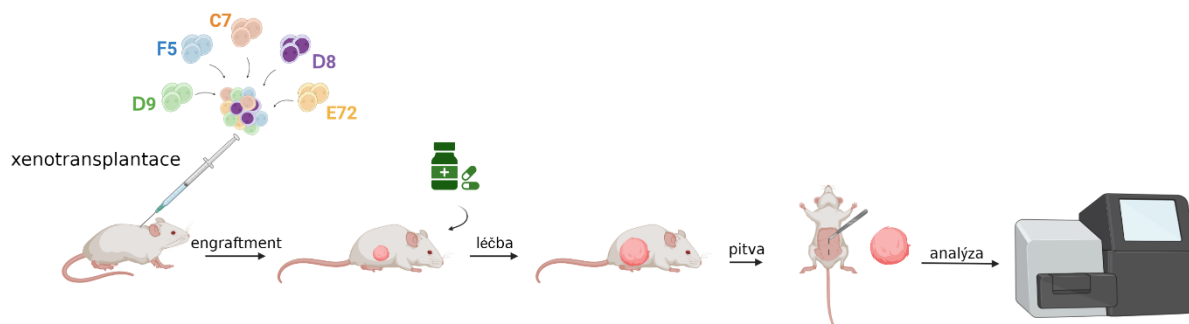
Cíl: Cílem práce je ustanovit rezistentní model BC-CML a in vivo testovat efektivitu kombinované terapie ponatinibem (PON), asciminibem (ASC) a venetoclaxem (VEN).

Materiál a metody: Pro práci byly ustanoveny a charakterizovány klony (n=5) linie KCL-22 se zkříženou rezistencí k imatinibu a PON: C7 (BCR::ABL1-T315I a -H396R); D9 (BCR::ABL1-T315I a E255V, IKZF1mut); D8 (BCR::ABL1-T315I, -I148T a -H396R); E72 (BCR::ABL1-T315I a -Y253H, ZRSR2mut); F5 (BCR::ABL1-T315I a E250G, SETD1Bmut). Byla testována citlivost klonů k inhibitorům. Z klonů byla vytvořena směs a podkožně xenotransplantována NOD-SCID-gamma myším (5x10⁶ buněk/myš, n=42). Po přihojení tumorů (průměr ≥5 mm) byly myši randomizovány do 7 skupin dle léčby (Obrázek 1). Po ukončení experimentu byly tumory analyzovány NGS na přítomnost mutací specifických pro klony.

Výsledky: Monoterapie VEN mírně snížila růstovou rychlost tumorů v porovnání s kontrolou, totéž bylo pozorováno ve skupině VEN+PON. Kombinace VEN+ASC nevedla k signifikantnímu poklesu, v tumorech z obou skupin s kombinovanou léčbou byl zcela eliminován klon D8. Monoterapie PON a ASC nevedla k snížení růstu tumorů, ale lišilo se zastoupení klonů v tumorech. Zatímco ve skupině PON bylo zastoupení klonů sestupně D9>E72>D8>F5>C7, ve skupině ASC C7>F5>E72>D8>D9. Po dobu podávání kombinace PON+ASC byly tumory u všech myší nedetekovatelné, po přerušení terapie došlo k očekávanému relapsu. Složení tumorů prokázalo synergický nebo aditivní efekt kombinace PON+ASC na jednotlivé klony s dominantním klonem E72.

Závěr: Všechny klony se zkříženou rezistencí odvozené od klonu s mutací T315I získaly kompozitní mutaci v BCR::ABL1, u 3 klonů byly navíc detekovány nové patogenní mutace v jiných genech. Přestože směs odvozených klonů se zkříženou rezistencí reprezentuje vysoce agresivní onemocnění, kombinovaná léčba ASC a PON vedla k vysoce efektivní supresi růstu tumorů. Měřené hodnoty IC₅₀ pro ASC a PON jednotlivých klonů byly vysoce prediktivní a korespondovaly s výsledky získanými in vivo.

Podpora projektu: EUTOS 2022, MZCR 00023736



dny od záchytu tumoru	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	...
PON 25 mg/kg t.v. p.o.	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow			yellow	yellow	yellow		yellow			yellow	yellow	yellow		
ASC 30 mg/kg t.v. p.o.	blue	blue	blue	blue	blue	blue	blue	blue			blue	blue	blue		blue			blue	blue	blue		
VEN 50 mg/kg t.v. p.o.	green	green	green	green	green	green	green	green			green	green	green		green			green	green	green		
PON + ASC	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow			yellow	yellow	yellow		yellow			yellow	yellow	yellow		
VEN + ASC	blue	blue	blue	blue	blue	blue	blue	blue			blue	blue	blue		blue			blue	blue	blue		
PON + VEN	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow			yellow	yellow	yellow		yellow			yellow	yellow	yellow		
																						bez léčby

Obrázek 1: Schéma *in vivo* experimentu a dávkování léčiv.