

***Myelodysplastický syndrom (MDS)***  
***současné znalosti a naše příspěvky k výzkumu v patogenezi a terapii MDS***

MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.

Hematologie, I. Interní klinika VFN a 1 LF UK

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje heterogenní skupinu klonálních chorob hemopoetické kmenové buňky charakterizovaných inefektivní hemopoézou, periferní cytopenií, morfologickou dysplazií a nebezpečím transformace do akutní myeloidní leukemie (AML). Jde o jedno z nejčastějších hematologických závažných onemocnění u nemocných starších 60 let. Jeho incidence stále stoupá. Do recentního zavedení dvou nových terapeutických modalit byla situace v léčbě nemocných s MDS velmi frustrující. Nové terapeutické přístupy jsou představovány imunomodulační léčbou representovanou preparátem lenalidomidem a epigenetickou terapií neboli demetylační léčbou representovanou preparátem 5- azacitidinem (azacitidin).

Mechanismus jejich účinku však není ještě zcela objasněn. Proto jsem se rozhodla při zavádění této léčby u nás iniciovat několik výzkumných záměrů. Cílem těchto záměrů bylo sledovat změny určitých procesů a faktorů před terapií a v průběhu terapie, které by mohly pomoci v odpovědi na otázky týkající se mechanismu účinku výše uvedených preparátů ve vztahu k patogenezi onemocnění ale i přispět k odhalování patogeneze MDS. U imunomodulační terapie jsme studovali změny exprese důležitých transkripčních faktorů účastnících se hemopoézy, změny exprese určitých cytokinů a dalších faktorů, které mohou hrát roli v patogenezi onemocnění. Analyzovali expresní genové profily a změny některých mikroRNA před a v průběhu terapie. Identifikovali jsme tak možné hráče v patogenezi onemocnění a citlivosti na léčbu. Potvrdili jsme klíčovou roli cereblonu (součást ubiquitin E ligasy) v citlivosti na lenalidomid specificky u pacientů s MDS s delecí dlouhého raménka 5. chromosomu. Jako první jsme odhalili, že hladiny cereblonu mohou být používány k sledování a predikci odpovědi na lenalidomid. Součástí habilitační práce je též klinická analýza efektivity lenalidomidu v ČR. Vzhledem k tomu, že v naší analýze se seletovala skupina nemocných, kteří nejsou dobrými respondenty nebo relabulí na léčbě, navrhli jsme novou úspěšnou kombinační terapii (lenalidomid, erythropoetin a prednison) vycházející z preklinických studií.

U epigenetické terapie jsme analyzovali odpověď opět na celém souboru nemocných léčených v ČR. Sledovali jsme pozitivní vliv azacitidinu na diferenciaci hemopoetických prekursorů reflektované v expresi stěžejního diferenciačního faktoru myeloidní řady PU.1. Zjistili jsme, že *PU.1* patří mezi geny, jehož exprese je u významné části pacientů s MDS potlačena vlivem metylace DNA a hladina PU.1 v progenitorech pacientů s MDS významně souvisí s odpovědí na léčbu azacitidinem. Zabýváme se též možnou kooperací azacitidinu s růstovými faktory myeloidní řady v terapii porušené myeloidní diferenciaci u nemocných s MDS. Iniciovali jsme proto akademickou studii vycházející z našich preklinických testů, jde o kombinační terapii azacitidinu se základním růstovým faktorem bílé řady G-CSF i v rámci této studie sledujeme vztah výskytu určitých mutací k rozvoji progresi MDS a odpovědi na azacitidin. Ve spolupráci s Ústavem molekulární genetiky ČAV jsme provedli studii, kde jsme se snažili identifikovat procesy, které se dějí ve dření v průběhu terapie azacitidinem a to především s otázkou sledování hladin různých cytokinů, které by mohli odpovědět jednak na mechanismus odpovědi, ale i na naléhavou otázku toho proč většina nemocných nakonec v průběhu terapie progreduje. Sledováním některých důležitých prozánětlivých cytokinů jsme též přispěli v odpovědi role zánětu v patogenezi MDS, což je v současné době velmi aktuální téma. Se stejnou skupinou jsme provedli analýzu většího vzorku nemocných sledující jistou genetickou predispozici k MDS. K habilitační práci patří též naše původní práce, která vedla k zavedení dnes již pro MDS klasické imunosupresivní terapie cyklosporinem, na níž reagují nemocní, u kterých se pravděpodobně na cytopenii účastní autoagresivní lymfocyty, a tedy opět patologické vztahy v mikroprostředí dřeně.

### **Výběr prací autora:**

**Jonasova A**, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Mocikova K, Siskova M, Hochova I. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol*. 1998;100:304-309. **IF: 5,67**

**Jonasova A**, Bokorova R, Polak J, Vostrý M, Kostecka A, Hajková H, Neuwirtova R, Siskova M, Sponerova D, Cermak J, Mikulenková D, Cervinek L, Brezinova J, Michalova K, Fuchs O. High level of full length celebron mRNA in lower risk myelodysplastic syndromes with isolated 5q deletion is connected with the efficacy of lenalidomide. *Eur J Haematol*. 2015 Jul;95(1):27-34 **IF: 2,59**

**Jonasova A**, Neuwirtova R, Polackova H, Siskova M, Stopka T, Cmunt E, Belickova M, Moudra A, Minarik L, Fuchs O, Michalova K, Zemanova Z. Lenalidomide treatment in lower risk myelodysplastic syndromes-The experience of a Czech hematology center. (Positive effect of erythropoietin ± prednisone addition to lenalidomide in refractory or relapsed patients). *Leuk Res*. 2018 Jun;69:12-17. **IF: 2,51**

Alena Moudra, Sona Hubackova, Veronika Machalova, Marketa Vancurova, Jiri Bartek, Milan Reinis, Zdenek Hodny & **Anna Jonasova (korespondující autor)**  
Dynamic alterations of bone marrow cytokine landscape of myelodysplastic syndromes patients treated with 5-azacytidine. *Oncoimmunology* 2016 May 13;5(10) **IF 6,2**