proLékaře.cz | 25.11.2026

Studium klonality akutní myeloidní leukemie na myších modelech

Kosařová Z.[1, 2], Čulen M.[1, 2, 3], Ježíšková I.[2], Folta A.[2], Dvořáková D.[1, 2], Semerád L.[1, 2], Šustková Z.[1, 2], Mayer J.[1, 2, 3], Ráčil Z.[1, 2, 3]

[1]Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
[2]Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno
[3]CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Transfuze Hematol. dnes, 25, 2019, No. 2, p. 147–152

SOUHRN

Sekvenování nové generace umožnilo v posledních letech detailně analyzovat zastoupení mutací u maligních onemocnění. Analýza mutací u pacientů s akutní myeloidní leukemií pak umožnila popsat klonální složení a vývoj u tohoto onemocnění. K poznání významně přispěly i studie využívající xenotransplantace primárních buněk pacientů do imunodeficientních myší, což umožnilo sledovat klonální změny v uměle vytvořených podmínkách. Klonální selekce je v myších řízena inherentní proliferační kapacitou jednotlivých (sub)klonů, nicméně využití myší s expresí lidských cytokinů nebo implantovanou humanizovanou tkání demonstruje i zásadní vliv mikroprostředí. To se ukazuje být kritické pro uchycení akutní myeloidní leukemie s příznivou prognózou, např. *RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11,* mutace *NPM* bez *FLT3-ITD*, bialelická mutace *CEBPA*. Cílem této přehledové práce je představit aktuální možnosti simulace akutní myeloidní leukemie in vivo a shrnout nejzásadnější poznatky o klonálním složení a patogenezi tohoto onemocnění získané z xenotransplantačních studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

akutní myeloidní leukemie – klonalita – xenotransplantát – NSG myš

SUMMARY

Kosařová Z., Čulen M., Ježíšková I., Folta A., Dvořáková D., Semerád L., Šustková Z., Mayer J., Ráčil Z.
Study of acute myeloid leukaemia clonality in mouse model

In the last few years, next generation sequencing has enabled detailed monitoring of the clonal composition and development of malignant diseases. Mutational screening in acute myeloid leukaemia patients has helped to describe the clonal composition and evolution of this disease. Xenotransplantation studies using immunodeficient mice and primary patient derived cells that enable the investigation of clonal changes under artificial conditions have also made a significant contribution. The clonal selection in mice is driven by the inherent proliferation capacity of individual (sub)clones. The use of mice with human cytokine expression or implanted humanized tissue has also demonstrated the critical effect of microenvironment that appears crucial for engraftment of acute myeloid leukaemia with favourable prognosis, e.g. *RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11*, mutated *NPM1* without *FLT3-ITD*, biallelic mutated *CEBPA*. This review aims to present the current options for simulation of acute myeloid leukaemia in vivo and to summarize the most important data on clonal composition and pathogenesis of this disease obtained from xenotransplantation studies.

KEY WORDS

acute myeloid leukaemia – clonality – xenograft – NSG mouse

ÚVOD

Akutní myeloidní leukemie (AML) je agresivní maligní onemocnění, které je charakterizováno zablokováním myeloidní diferenciace a nekontrolovanou proliferací myeloidních progenitorů, které se akumulují v kostní dřeni a krvi. Onemocnění se vyznačuje špatnou prognózou, kompletní remise (CR) je dosaženo u 60–80 % pacientů věkové skupiny do 60 let. U starších pacientů nad 60 let dostávajících intenzivní chemoterapii je dosaženo CR v 40–60 % případů, ale při

proLékaře.cz | 25.11.2026

podávání nízkodávkové léčby pouze v 15–20 %. Navíc pravděpodobnost tříletého trvání CR od začátku léčby je menší než 15% [1].

Při výběru léčby jsou pacienti stratifikováni do rizikových skupin na základě cytogenetického vyšetření translokací (např. *PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1*) a genetických markerů (mutace v genech *NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1*) podle kritérií ELN 2017 [1]. Díky rozšíření nových genomických metod, především sekvenování nové generace, byly v posledních letech popsány i další rekurentní somatické mutace spojené s AML, jejichž prognostický význam je intenzivně studován. V rámci studie Cancer Genome Atlas Research Network byly na základě celoexomového sekvenování vzorků od 200 pacientů s AML tyto mutace rozděleny do devíti funkčních kategorií. Identifikace těchto rekurentních mutací umožňuje odhalit určitý vzorec vývoje myeloidní leukemie a sledovat vzájemnou spolupráci nebo výlučnost mezi mutačními událostmi v těchto genech [2].

KLONALITA AML

Obecně se předpokládá, že leukemogeneze AML představuje vícestupňový proces, kterému může předcházet preleukemické stadium, které je charakterizováno výskytem klonální hematopoézy s mutacemi v genech pro epigenetické modulátory, jako jsou *DNMT3A* (obecný výskyt u ~25 % nově diagnostikovaných AML) a *TET2* (~10 % AML pacientů) [2, 3]. Samotná leukemie je pak vyvolána až ziskem dalších mutací, a to zejména v genech spojených s proliferací (např. *NPM1*, ~27 % AML pacientů [2]), tzv. progresorové mutace. Obecně se většina případů AML často vyznačuje rozvětvenou klonalitou v době diagnózy, která ale vždy pochází z jednoho zakládajícího klonu. Zdali se mutace nachází v zakládajícím klonu nebo dceřiném subklonu, je možné odvodit na základě frekvence dané mutace (VAF, z angl. *variant allele frequency*). Hodnota VAF 50 % u heterozygotní mutace znamená, že se daná mutace nachází v celé populaci buněk. Mutace v zakládajícím klonu je tak možné identifikovat na základě vysoké VAF kolem 50 %, kdežto subklonální mutace, které jsou přítomny pouze v části buněk, jsou určeny nízkými VAF [4, 5]. V době diagnózy AML byly identifikovány geny, které typicky nesou časné, zakládající léze s vysokou VAF (např. *DNMT3A*, výskyt u ~25 % AML pacientů, *TET2* ~10 % AML pacientů, *ASXL1* ~6 % AML pacientů) a naopak geny, které bývají většinou mutovány na nízké úrovni VAF a představují typické pozdní subklonální léze (např. *FLT3* ~30 % AML pacientů, *NRAS* ~15 % AML pacientů) [2, 6]. Mimo to je možné sledovat mutace v průběhu onemocnění, kdy subklonální mutace mohou vykazovat značnou dynamiku, např. ztrátu nebo nabytí v době relapsu, zatímco zakládající mutace se vyznačují značnou stabilitou [7, 8]. Zakládající preleukemické mutace mohou přetrvávat i v době remise, nebo je možné je detekovat v buněčné frakci T lymfocytů v době diagnózy [9–12]. Podrobněji se problematikou vývoje leukemických klonů u AML zabývá přehledová práce publikovaná dříve [13]. Kromě sledování mutací na vzorcích od pacientů je možné klonalitu AML simulovat a studovat pomocí transplantace primárních AML buněk do myší (tzv. PDX modely, z angl. *patient-derived xenografts*), které jsou vhodným nástrojem pro funkční ověření leukemogenní kapacity jednotlivých klonů, jejich proliferační schopnosti a závislosti na mikroprostředí.

HISTORIE XENOTRANSPLANTAČNÍCH MYŠÍCH MODELŮ AML

Imunodeficientní myši umožňují uchycení štěpu leukemických buněk bez rizika jejich odvržení a představují jeden z nejpoužívanějších zvířecích modelů využívaných ve výzkumu leukemií. Nabízejí široké spektrum využití, např. byly využity pro pozorování schopnosti přihojení klinického vzorku, identifikaci kmenových (leukemii-iniciujících) buněk, případně namnožení AML buněk *in vivo* [14].

Počáteční úsilí o vytvoření přihojení AML štěpu spočívalo v subkutánní transplantaci buněk kostní dřeně do tzv. atymických myší (*athymic Foxn1^{nu} nude mice*) [15]. Tyto myši byly homozygotními nositeli mutace *Foxn1^{nu}* v genu, který kóduje transkripční faktor důležitý pro vývoj brzlíku. V důsledku této mutace postrádaly funkční T lymfocyty, což umožnilo přihojení štěpů některých lidských tkání a nádorů, avšak uchycení hematopoetických buněk bylo limitováno aktivitou NK buněk a B lymfocytů [16]. Další generaci představovaly RAG deficientní myši postrádající funkční Rag1 [17] nebo Rag2 [18] proteiny, které jsou zapojeny do somatické rekombinace TCR a Ig genů a jejich absence vede k deficienci T a B lymfocytů. Tento model umožnil úspěšné uchycení myeloidních tkání, ne však lymfocytů periferní krve. V roce 1983 byl popsán kmen SCID myší (myší s těžkou kombinovanou imunodeficiencí), které nesly deleci v genu *Prkdc* kódující proteinkinázou aktivovaný katalytický polypeptid, což znemožnilo vývoj T a B lymfocytů [19]. Myši postrádaly buňky adaptivního imunitního systému, avšak nedošlo k ovlivnění vrozené imunity a NK buněk, a proto účinnost přihojení lidského štěpu v myší kostní dřeni zůstávala poměrně nízká (0,5–5%) [20]. Navíc podmínkou pro přihojení štěpu bylo ozáření myší před implantací buněk [21]. Další krok vedl k vytvoření myší kmene NOD/SCID, které vznikly

proLékaře.cz | 25.11.2026

zkřížením s kmenem NOD (*non-obese diabetic*) vyznačující se sníženou funkcí NK buněk a poškozenou vrozenou imunitní funkcí [22]. Díky tomu došlo k nárůstu úspěšnosti xenotransplantace jak buněčných linií, tak primárních vzorků pacientů s AML [23]. Navzdory značným pokrokům však u těchto myší docházelo k tvorbě thymických lymfomů a částečná aktivita NK buněk byla zachována [22]. Vývoj dále směřoval k vytvoření kmene NOD/SCID/gamma (NSG), který navíc obsahuje deleci v genu kódující gamma řetězec receptoru pro interleukin 2 a vyznačuje se mnohočetným poškozením vrozené i adaptivní imunity [24]. Oproti předchozímu modelu u těchto myší již nedocházelo k tvorbě spontánních lymfomů, což prodloužilo délku života zvířat. V současné době patří k nejrozšířenějšímu myšímu modelu pro studium nádorových onemocnění, včetně AML.

Bylo zjištěno, že přihojení a růst štěpu závisí na přítomnosti specifického lidského mikroprostředí, protože z důvodu špatné interakce myších cytokinů s receptory na povrchu lidských buněk se v myším mikroprostředí netvoří lidské monocyty, makrofágy a NK buňky [25]. Pro překonání této omezené reaktivity se používá několik přístupů. Jednou z možností je vytvoření myšího modelu produkujícího lidské cytokiny. Myši kmene NSG-tg [26] jsou schopné produkovat lidský IL-3 (interleukin 3), GM-CSF (faktor stimulující růst granulocytárních a makrofágových kolonií) a M-SCF (faktor stimulující růst makrofágových kolonií), což vede ke zlepšení úspěšnosti uchycování štěpů oproti běžným NSG. Nejpokročilejším modelem jsou myši kmene MISTRG, které obsahují geny kódující lidské cytokiny důležité pro vývoj imunitních buněk [27]. Jsou to geny pro TPO (trombopoetin), který udržuje hematopoetické buňky ve stadiu schopném diferenciace po dlouhou dobu, dále IL3 a GM-CSF podporující vývoj funkčních makrofágů a gen pro M-CSF, což vede ke zvýšenému počtu lidských monocytů nebo makrofágů v tkáni. V důsledku těchto úprav dochází k vysoké efektivitě uchycení lidských hematopoetických buněk a rozvoji rozmanitých buněčných podpopulací. Druhá možnost, jak namodelovat lidské mikroprostředí v myším recipientovi, spočívá v implementaci biokompatibilních matric („*scaffoldů*“) a lidských mezenchymálních kmenových buněk (MSC) do podkoží imunodeficientních myší, kde vytvoří arteficiální lidskou kost a mikroprostředí, vhodné pro uchycení leukemických buněk [28].

VYUŽITÍ XENOTRANSPLANTAČNÍCH MODELŮ V RÁMCI STUDIA KLONALITY AML

Dříve byla podobnost xenotransplantátu s původním klinickým vzorkem porovnávána primárně na základě stanovení fenotypu pomocí průtokové cytometrie, případně pomocí detekce vybraných mutací [29]. Přesnější informace o klonálním složení vzorku po xenotransplantaci lze získat identifikací a kvantifikací širšího spektra mutací pomocí sekvenování nové generace. Ve většině publikovaných studií byla obecně potvrzena přítomnost stejných mutací v klinickém vzorku i v xenotransplantátech. Bylo zjištěno, že především mutace reprezentující hlavní klon přetrvávají a jsou detekovatelné i v myších [30–32]. Nejčastěji patří mezi takto mutované geny *DNMT3A, RUNX1* a *NOTCH*, které jsou zasaženy většinou již v preleukemických stadiích [33]. Navíc bylo potvrzeno, že i při opakované xenotransplataci zůstává klonální složení vzorku zachováno [31, 34–36].

Klonální diverzifikace xenotransplantátu byla pozorována u klinických vzorků, které mimo hlavní klon (mutace s VAF 50 %) nesly jeden nebo více subklonů (VAF mutací přibližně < 30 %). Ve dvou studiích byla pozorována ztráta nejmenších subklonů s původní VAF pod 10 %, přičemž 3 ze 4 těchto klinických vzorků nesly mutaci v genu *NRAS* [31, 32], což ukazuje na růstovou nevýhodu *NRAS* mutovaných klonů v myších [31]. V jiné práci byla největší variabilita popsána u mutací s původní VAF 10–30 %; zde však mutace s VAF < 10 % nebyly analyzovány [33]. V některých případech byl zcela opačně pozorován nárůst mutací, které se v primárním vzorku vyskytovaly s nejnižší VAF, nebo byly zcela nepřítomné/pod hranicí detekce [36]. Nejčastěji se jednalo o subklony definované mutací v genu *FLT3*, případně *BCOR*, což naznačuje jejich proliferační výhodu [32]. Navíc bylo zjištěno, že AML, které nesou mutaci v genu *FLT3* se vyznačují i zvýšenou pravděpodobností uchycení v myši [23]. Wang et al. [33] však pozorovali variabilitu i u mutací v genech *IDH2* a *TET2*, které byly v jiných studiích popsány jako zakládající preleukemické mutace [37]. Tato skutečnost ukazuje na to, že se tyto mutace mohou vyskytovat i jako pozdní subklonální léze.

VÝZNAM XENOTRANSPLANTAČNÍCH MYŠÍCH MODELŮ PRO STUDIUM RELAPSU ONEMOCNĚNÍ

Jednou ze základních otázek u xenotransplantačních studií AML je, zda pozorované změny v klonalitě mohou reflektovat nebo predikovat vývoj pozdějšího relapsu. Zde je nutno poznamenat, že analýza většího souboru pacientů zatím chybí, a tak lze vztah xenotransplantátu k pozdějšímu vývoji u pacienta demonstrovat pouze na několika jednotlivých případech. Kupříkladu Wang et al. pozorovali v xenotransplantátech i pozdějším relapsu u pacienta shodu v nárůstu subklonu s mutací *FLT3-ITD* a zároveň pokles subklonu s mutací v *PTPN11* [33]. Naproti tomu byly popsány případy, kdy přihojený

proLékaře.cz | 25.11.2026

diagnostický vzorek neodpovídal pozdějšímu relapsu u pacienta. V myších byla detekována mutace v genu *IDH1* (R132I) s VAF 36–58 %, přičemž v původním klinickém vzorku byla přítomna na 5% VAF, a v době relapsu na hranici technické chyby [8]. Tento výsledek naznačuje, že raritní klon s touto mutací přítomný v *de novo* AML se preferenčně přihojil u 6/6 myší, ale nepřispěl k rozvoji relapsu. Jak již bylo zmíněno, klonální změny po xenotransplantaci se projevují primárně na úrovni subklonů. Podobný vývoj je popsán i v případě relapsu u pacientů s typickým nárůstem *FLT3-ITD* a poklesem *NRAS* mutací [30]. Doposud ale chybí rozsáhlejší porovnání nakolik subklonální změny v xenotransplantátu predikují vývoj u pacienta v době relapsu, případně u kterých genů je shoda mezi xenotransplantátem a pozdějším relapsem, a u kterých nikoliv.

VYUŽITÍ POKROČILÝCH MODELŮ

Kromě proliferační aktivity samotných leukemických klonů může mít klíčovou roli pro uchycení i hostitelské mikroprostředí. Při xenotransplantaci AML do myšího kmene NSG a modifikovaného kmene NSG-SGM3 exprimujícího lidské cytokiny SCF, GM-CSF a IL-3 byly popsány rozdíly již na úrovni fenotypu povrchových antigenů [8]. Xenotransplantáty stejného pacienta měly vyšší expresi CD34 v NSG-SGM3 myších než ve standardním kmeni NSG. Pomocí cíleného sekvenování bylo rovněž potvrzeno jejich rozdílné subklonální složení. V myších kmene NSG převládl stejný subklon jako v klinickém vzorku, zatímco v myších kmene NSG-SGM3 dominoval subklon, který byl v primárním vzorku zastoupen pouze minoritně [8].

Značného pokroku bylo dále dosaženo vytvořením humanizovaného mikroprostředí připomínající kostní dřeň [28]. Na tomto modelu bylo dosaženo úspěšného přihojení velké části AML vzorků, včetně skupiny pacientů s příznivým rizikem [38]. Porovnáním efektivity uchycení štěpu ve srovnání s klasickým myším modelem bylo zjištěno, že ze 7 testovaných vzorků se všechny přihojily u hybridních myší obsahujících *„scaffold“*, a naopak pouze 3 v klasickém modelu. Vzorky pocházely ze skupin s nízkým nebo středním rizikem, s mutací v genu *NPM1* anebo s cytogenetickou změnou *CBFB-MYH* (3 vzorky) nebo *KMT2A-MLL3T*, *MYC-IGH* (po 1 vzorku), vždy bez přítomnosti mutace v genu *FLT3*. V několika případech bylo přihojení štěpu ve *„scaffold“* několikanásobně vyšší než v myších femurech. Navíc se lišila i klonalita mezi *„scaffold“* a femury stejných myší. V jednom vzorku byl ve *„scaffold“* detekován dominantní klon (mutace v *XBP1*, *APC*, *RPTOR*, *FLNC* a *MLL2*, VAF ~ 50%; inv(16); t(9;22)), zatímco v myší kostní dřeni naopak převládla původně minoritní mutace *IDH1* doprovázená dalšími mutacemi, které v diagnostickém vzorku nebyly zachyceny. U jiného pacienta byly v myších femurech kromě hlavního klonu (*FLT3*^{mut}/*IDH1*^{mut}) detekovány znovu i subklony, které nebyly přítomny u pacienta ani ve *„scaffold“* (s mutacemi v genech *BCOR*, *KDM6A*, *PTPN11* a *APC*). V jiném vzorku naopak došlo v myší kostní dřeni ke ztrátě 2 mutací (*MUTYH* a *PLCG2*) oproti klinickému vzorku i *„scaffold“* xenotransplatátu (s mutacemi v *NRAS*, *MSH6* a *DNMT3A* v hlavním klonu). Zde se ale ve *„scaffold“* vyskytly malé klony, které nebyly detekovány u pacienta [38].

Zdá se, že vliv mikroprostředí na preferenční uchycení některých mutantních klonů hraje velkou roli, a proto bude důležité charakterizovat na větším počtu vzorků klonální rozdíly mezi primárním vzorkem a štěpem jak v základním myším modelu, tak v pokročilých modelech. Otázkou je, zda humanizované mikroprostředí skutečně lépe zachovává původní klonalitu, anebo dává větší prostor pro klonální diverzifikaci. Zároveň bude zajímavé identifikovat, které léze vykazují největší závislost na mikroprostředí [27, 33].

ZÁVĚR

Sekvenování nové generace přispělo významnou mírou ke sledování diverzity a klonality AML xenotransplantátů [32]. Bylo ověřeno, že leukemogenní mutace přítomné v zakládajícím klonu primárního vzorku AML bývají přítomné v xenograftech, a myší modely tak spektrem mutací obecně odpovídají mutačnímu obrazu pacienta. Data ukazují, že subklonální složení u AML je dynamické a závisí na aktuálních podmínkách (mikroprostředí, léčba). Hodnocení klonální selekce po xenotransplantaci vzorků do imunodeficientních myší tak otevírá další možnost, jak podrobněji zkoumat klonální vývoj a vznik relapsu u pacienta [8]. Srovnání klonálního složení AML u pacientů a myší bylo prováděno spíše v individuálních případech a s využitím standardního kmene NSG. Chybí však podrobná data z většího souboru vzorků porovnávající přihojení štěpu v modifikovaných myších modelech, a také porovnání klonality xenotransplantátu a relapsu pacienta. Použitím humanizovaných myších modelů může být dosaženo uchycení méně agresivních AML, přesnější rekapitulace klonality nebo naopak cíleného sledování klonálních změn při definovaných obměnách mikroprostředí [26–28, 38]. Tímto způsobem může být identifikována závislost klonů se specifickými mutacemi nebo chromozomálními aberacemi na konkrétních solubilních faktorech nebo složkách stroma, což může vést k navržení nových léčebných strategií.

proLékaře.cz | 25.11.2026

LITERATURA

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129:424–447.
2. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2013;368:2059–2074.
3. Young AL, Challen GA, Birmann BM, Druley TE. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. Nat Commun 2016;7: ncomms12484.
4. Anderson K, Lutz C, van Delft FW, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. Nature 2011;469:356–361.
5. Sallman DA, Padron E. Integrating mutation variant allele frequency into clinical practice in myeloid malignancies. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2016;9:89–95.
6. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2016;374: 2209–2221.
7. Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood 1999;93:3074–3080.
8. Klco JM, Spencer DH, Miller CA, et al. Functional heterogeneity of genetically defined subclones in acute myeloid leukemia. Cancer Cell 2014;25:379–392.
9. Rothenberg-Thurley M, Amler S, Goerlich D, et al. Persistence of pre--leukemic clones during first remission and risk of relapse in acute myeloid leukemia. Leukemia 2018;32:1598–1608.
10. Corces-Zimmerman MR, Hong W-J, Weissman IL, Medeiros BC, Majeti R. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. Proc Natl Acad Sci 2014;111:2548–2553.
11. Morita K, Kantarjian HM, Wang F, et al. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2018;36:1788–1797.
12. Thol F, Klesse S, Köhler L, et al. Acute myeloid leukemia derived from lympho-myeloid clonal hematopoiesis. Leukemia 2017;31:1286–1295.
13. Čulen M, Kosařová Z, Ježíšková I, et al. Sekvenování nové generace u akutní myeloidní leukemie: nový pohled na patogenezi a vývoj leukemických klonů. Transfuze Hematol dnes 2017;23:185–191.
14. Sanchez PV, Perry RL, Sarry JE, et al. A robust xenotransplantation model for acute myeloid leukemia. Leukemia 2009;23:2109–2117.
15. Flanagan SP. 'Nude', a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. Genet Res 1966;8:295–309.
16. Ziegler HW, Frizzera G, Bach FH. Successful transplantation of a human leukemia cell line into nude mice: conditions optimizing graft acceptance. J Natl Cancer Inst 1982;68:15–18.
17. Mombaerts P, Iacomini J, Johnson RS, Herrup K, Tonegawa S, Papaioannou VE. RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. Cell 1992;68:869–877.
18. Shinkai Y, Rathbun G, Lam KP, et al. RAG-2-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement. Cell 1992;68:855–867.
19. Bosma GC, Custer RP, Bosma MJ. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. Nature 1983;301:527–530.
20. Lapidot T, Pflumio F, Doedens M, Murdoch B, Williams DE, Dick JE. Cytokine stimulation of multilineage hematopoiesis from immature human cells engrafted in SCID mice. Science 1992;255:1137–1141.
21. McCune JM, Namikawa R, Kaneshima H, Shultz LD, Lieberman M, Weissman IL. The SCID-hu mouse: murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. Science 1988;241:1632–1639.
22. Shultz LD, Schweitzer PA, Christianson SW, et al. Multiple defects in innate and adaptive immunologic function in NOD/LtSz-scid mice. J Immunol Baltim Md 1995;154:180–191.
23. Lumkul R, Gorin NC, Malehorn MT, et al. Human AML cells in NOD/SCID mice: Engraftment potential and gene expression. Leukemia 2002;16:1818–1826.
24. Shultz LD, Lyons BL, Burzenski LM, et al. Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2Rγnull mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. J Immunol 2005;174:6477–6489.
25. Rongvaux A, Takizawa H, Strowig T, et al. Human hemato-lymphoid system mice: current use and future potential for medicine. Annu Rev Immunol 2013;31:635–674.
26. Wunderlich M, Chou F-S, Link K, et al. AML xenograft efficiency is significantly improved in NOD/SCID-IL2RG mice constitutively expressing human SCF, GM-CSF and IL-3. Leukemia 2010;24:1785–1788.
27. Rongvaux A, Willinger T, Martinek J, et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. Nat Biotechnol 2014;32:364–372.
28. Groen RWJ, Noort WA, Raymakers RA, et al. Reconstructing the human hematopoietic niche in immunodeficient mice: opportunities for studying primary multiple myeloma. Blood 2012;120:e9–e16.
29. Malaisé M, Neumeier M, Botteron C, et al. Stable and reproducible engraftment of primary adult and pediatric acute myeloid leukemia in NSG mice. Leukemia 2011;25:1635–1639.
30. Hirsch P, Zhang Y, Tang R, et al. Genetic hierarchy and temporal variegation in the clonal history of acute myeloid leukaemia. Nat Commun 2016;7:ncomms12475.
31. Vick B, Rothenberg M, Sandhöfer N, et al. An advanced preclinical mouse model for acute myeloid leukemia using patients' cells of various genetic subgroups and in vivo bioluminescence imaging. PLoS ONE 2015;10:e0120925.
32. Rothenberg-Thurley M, Vick B, Schneider S, et al. Genetic profiling by targeted, deep resequencing confirms that a murine xenograft model of acute myeloid leukemia (AML) recapitulates the mutational landscape of the human disease and provides evidence for clonal heterogeneity and clonal evolution. Blood 2013;122(21):49.
33. Wang K, Sanchez-Martin M, Wang X, et al. Patient-derived xenotransplants can recapitulate the genetic driver landscape of acute leukemias. Leukemia 2017;31:151–158.
34. Ishikawa F, Yoshida S, Saito Y, et al. Chemotherapy-resistant human

proLékaře.cz | 25.11.2026

AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. Nat Biotechnol 2007;25:1315–1321.
35. Quek L, Otto GW, Garnett C, et al. Genetically distinct leukemic stem cells in human CD34– acute myeloid leukemia are arrested at a hemopoietic precursor-like stage. J Exp Med 2016;213:1513–1535.
36. Sandén C, Saba K, Orsmark-Pietras C, et al. Mutational and clonal dynamics in patient-derived xenografts of acute myeloid leukemia. Blood 2016;128(22):1154.
37. Buscarlet M, Provost S, Zada YF, et al. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions. Blood 2017;130:753–762.
38. Antonelli A, Noort WA, Jaques J, et al. Establishing human leukemia xenograft mouse models by implanting human bone marrow-like scaffold-based niches. Blood 2016;128:2949–2959.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

ZK, MČ – návrh a příprava první verze rukopisu
IJ, AF, DD, LS, ZŠ, JM, ZR – kritická revize rukopisu a schválení konečné verze

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Poděkování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-25809A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

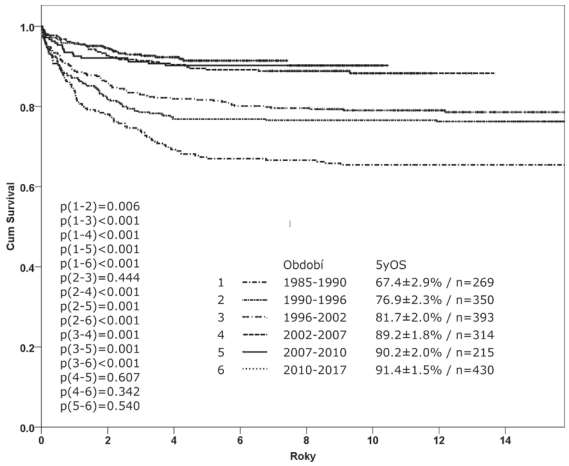
Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Nové přístupy ve výzkumu, diagnostice a terapii hematologických malignit V“ číslo MUNI/A/0968/2017 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2018.

Doručeno do redakce dne 20. 7. 2018.
Přijato po recenzi dne 10. 10. 2018.

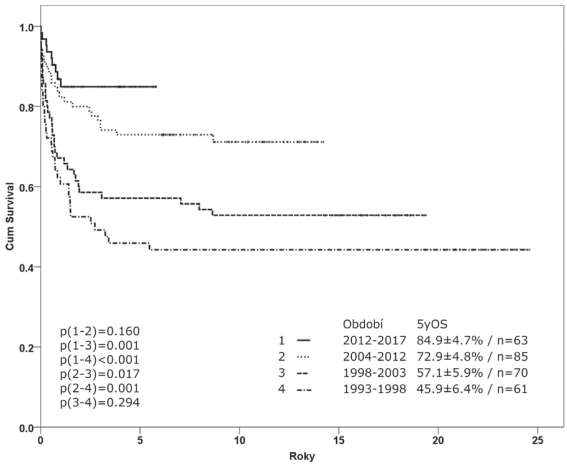
Mgr. Zdeňka Kosařová
Interní hematologická a onkologická klinika
Lékařská fakulta
Masarykova Univerzita
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: zdenka.kosarova@gmail.com

CORRIGENDUM

V článku Starý J., Blatný J., Pospíšilová D. 25 let vývoje dětské hematologie, zveřejněném v prvním letošním čísle našeho časopisu na stránkách 43 až 49 byl uveden chybný text legend obou grafů, v němž vypadly specifikace typu leukemie. Nyní uvádíme správné legendy společně s původními grafy. Autorům se omlouváme.



Graf 1. Léčba dětské akutní lymfoblastické leukemie v České republice 1985–2017
Pravděpodobnost 5letého přežití (OS)



Graf 2. Léčba dětské akutní myeloidní leukemie v České republice 1993–2017
Pravděpodobnost 5letého přežití (OS).

Redakce Transfuze a hematologie dnes