

Seznam autorů .....	V
---------------------	---

Předmluva .....	XIX
-----------------	-----

## 1. ZÁKLADY MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE BUŇKY

### 1.1. Struktura a funkce eukaryotické buňky ..... 1

*Jitka Chumchalová, Drahomír Horký, Ondřej Slabý*

Stavba buňky ..... 1

Plazmatická membrána..... 1

■ Struktura plazmatické membrány..... 1

■ Membránové proteiny ..... 2

■ Lipidové rafty..... 2

■ Přenos látek přes membránu ..... 3

■ Membránové organely podílející se na tvorbě energie..... 4

■ Mitochondrie..... 4

■ Membránové organely podílející se na syntéze proteinů..... 4

Buněčné jádro ..... 4

Endoplazmatické retikulum..... 5

Golgiho aparát..... 5

Sekreční dráha..... 6

■ Vezikulární transport ..... 6

■ Transportní vāčky ..... 6

■ Specifita transportu..... 7

Cytoskelet ..... 7

■ Střední filamenta ..... 7

■ Mikrotubuly..... 7

■ Mikrofilamenta (aktinová) ..... 7

Molekulové motory ..... 7

Komunikace mezi buňkami a buněčná signalizace ..... 8

### 1.2. Genetická informace buňky..... 9

*Eduard Kejnovský*

#### 1.2.1. Genetická informace uložená v nukleových kyselinách ..... 9

#### 1.2.2. Struktura genomu..... 12

Srovnání prokaryotického a eukaryotického genomu..... 12

Velikosti genomů a paradox hodnoty C..... 12

Uspořádaní buněčného jádra..... 13

Struktura genů, složené geny a původ intronů..... 14

Genové rodiny, pseudogeny, orfony a nekódující RNA..... 15

Repetice..... 16

#### 1.2.3. Vznik a evoluce genomu ..... 17

První genomy..... 17

Vznik nových genů, úloha duplikací v evoluci genomů ..... 17

Dynamika genomu..... 18

#### 1.2.4. Struktura lidského genomu ..... 20

Velikost a základní struktura..... 20

Genové rodiny v lidském genomu..... 21

Repetice – satelity, minisatelity, mikrosatelity, Alu elementy a endogenní retroviry ..... 21

Pohlavní chromosomy ..... 23

Srovnání genomu člověka s genomem myši a šimpanze..... 23

### 1.3. Procesy replikace, transkripce a translace .. 25

*Jan Šmarda*

#### 1.3.1. Vztah genom–transkriptom–proteom ..... 25

Informační makromolekuly ..... 25

Princip genové exprese ..... 25

#### 1.3.2. Transkripce..... 26

Průběh transkripce..... 26

Signály pro zahájení a zakončení transkripce... 27

Úpravy RNA ..... 27

#### 1.3.3. Translace ..... 28

Průběh translace ..... 28

Klinické využití inhibitorů proteosyntézy..... 29

#### 1.3.4. Regulace genové exprese..... 30

#### 1.3.5. Replikace DNA ..... 31

### 1.4. Změny genetické informace – mutace a opravy DNA ..... 33

*Jiří Fajkus, Lenka Fajkusová*

#### 1.4.1. Dělení mutací podle způsobu vzniku ..... 33

Spontánní mutace..... 33

■ Příklady mechanismů vzniku spontánních mutací ..... 33

Indukované mutace ..... 35

■ Příklady mechanismů vzniku indukovaných mutací ..... 36

#### 1.4.2. Rozlišení mutací podle rozsahu ..... 38

Genové mutace..... 38

Chromosomální mutace..... 38

#### 1.4.3. Opravy DNA ..... 39

Mechanismy napravující poškození ..... 39

	Mechanismy odstraňující poškození.....	39			
	Tolerance k poškození .....	41			
	Závěr.....	43			
1.5.	<b>Buněčný cyklus a jeho regulace, buněčná signalizace, apoptóza .....</b>	<b>43</b>			
	<i>Jana Kmínková, Martin Trbušek</i>				
	Buněčný cyklus .....	43			
	■ Interfáze.....	43			
	■ M-fáze (mitóza).....	44			
	■ Profáze .....	45			
	■ Prometafáze .....	45			
	■ Metafáze .....	45			
	■ Anafáze .....	45			
	■ Telofáze a cytokineze.....	45			
	Regulace buněčného cyklu .....	46			
	Kontrolní body buněčného cyklu.....	46			
	Regulace buněčného dělení a růstu .....	47			
	Meióza.....	48			
	■ Profáze I.....	49			
	■ Metafáze I.....	49			
	■ Anafáze I .....	49			
	■ Telofáze I a cytokineze.....	50			
	Buněčná signalizace .....	50			
	■ Receptory spojené s iontovými kanály.....	51			
	■ Receptory spojené s G-proteiny.....	52			
	■ Receptory spojené s enzymy.....	52			
	Apoptóza.....	54			
1.6.	<b>Buněčná diferenciace a kmenové buňky .....</b>	<b>57</b>			
	<i>Petr Dvořák</i>				
1.6.1.	Kmenové buňky: definice a kritéria .....	57			
	Replikační kapacita kmenových buněk v podmínkách <i>in vitro</i> .....	57			
	Klonalita kmenových buněk .....	58			
	Diferenční kapacita kmenových buněk.....	58			
1.6.2.	Původ a derivace kmenových buněk.....	58			
	Historie objevů kmenových buněk .....	58			
	Embryonální a indukované pluripotentní versus «dospělé» kmenové buňky .....	58			
	Jak mohou být kmenové buňky identifikovány, izolovány a charakterizovány?.....	59			
1.6.3.	Molekulární mechanismy regulující sebeobnovu a diferenciaci kmenových buněk.....	62			
	Signální dráhy růstových faktorů .....	62			
	Regulační smyčka transkripčních faktorů.....	62			
	Supresorové proteiny rodiny Polycomb.....	63			
1.6.4.	<i>Ex vivo</i> manipulace s kmenovými buňkami vedoucí k jejich klinickému využití.....	63			
	Diferenciace embryonálních kmenových buněk <i>in vitro</i> .....	63			
	Genetické manipulace s embryonálními kmenovými buňkami .....	63			
	Strategie a příklady aplikací pro buněčnou terapii.....	64			
1.7.	<b>Hematopoéza, imunitní systém, přestavby imunoglobulinů.....</b>	<b>65</b>			
	<i>Šárka Pavlová, Eva Létalová, Michael Doubek</i>				
1.7.1.	Hematopoéza .....	65			
	Hematopoetické kmenové buňky.....	67			
	Regulace hematopoézy.....	68			
	Vnější faktory regulující hematopoézu: kostní dřeň a hematopoetická nika.....	69			
	Leukemické kmenové buňky .....	70			
			1.7.2.	Úloha krevních buněk v imunitním systému, vývoj lymfocytů .....	70
				Úloha zralých krevních buněk v organismu .....	70
				Principy fungování imunitního systému .....	70
				Důležité molekuly a molekulární komplexy imunitního systému .....	71
				Vývoj lymfocytů v primárních lymfoidních orgánech a přestavby genů pro imunoglobuliny a podjednotky TCR receptoru.....	72
				Mechanismus přeskupování subgenů .....	73
				Změny v primární sekvenci imunoglobulinu probíhající v sekundárních lymfoidních orgánech – zanášení somatických hypermutací a přesmyk tříd.....	74
				Vývoj lymfocytů ve vztahu k maligním onemocněním lymfoidní řady.....	75
			1.8.	<b>HLA systém a jeho význam v hematologii ...</b>	<b>76</b>
				<i>Pavel Jindra</i>	
			1.8.1.	HLA – obecný význam, funkce v organismu.....	76
				Funkce HLA systému.....	76
			1.8.2.	Funkční a strukturální rozdělení HLA antigenů.....	77
				Struktura HLA molekuly I, třídy .....	77
				Struktura HLA molekuly II, třídy.....	78
			1.8.3.	HLA molekuly – genetická organizace a struktura.....	78
				Základní organizace .....	78
				Geny regionu I, HLA třídy I.....	78
				Geny regionu II, HLA třídy II .....	78
			1.8.4.	Polymorfismus HLA.....	79
			1.8.5.	Dědičnost HLA systému.....	79
			1.8.6.	Nomenklatura HLA genů, jejich alel a jejich molekul.....	80
				Sérologická nomenklatura HLA .....	80
				Nomenklatura HLA DNA .....	80
			1.8.7.	Vyšetřování HLA (HLA typizace).....	81
				Sérologická typizace .....	81
				Molekulární genetická typizace (genotypizace).....	82
			1.8.8.	Význam HLA pro transplantaci hematologické.....	83
				Požadovaný stupeň HLA shody.....	83
				Geny HLA hodnocené z hlediska shody .....	83
				Hierarchie transplantačních genů HLA z hlediska důležitosti shody .....	84
			1.9.	<b>Molekulární podstata angiogeneze .....</b>	<b>84</b>
				<i>Lukáš Smolej</i>	
				Mechanismus angiogenního zvratu .....	84
				Angiogenní aktivátory a inhibitory.....	85
				Hodnocení angiogeneze .....	86
				Angiogeneze u hematologických malignit .....	87
				Antiangiogenní léčba .....	87
				Závěr.....	89
			1.10.	<b>Molekulární podstata kancerogeneze .....</b>	<b>89</b>
				<i>Jana Šmaráková</i>	
			1.10.1.	Zdravá versus nádorová buňka.....	89
			1.10.2.	Nádory se vyvíjejí hromaděním mutací .....	90
			1.10.3.	Nádory získávají vlastnosti, které jim dávají růstové výhody.....	90
			1.10.4.	Vlastnosti získané nádorovými buňkami během kancerogeneze .....	91
				Poškození buněčného cyklu.....	91

Poškození programované buněčné smrti .....	91
Získání neomezeného replikačního potenciálu .....	92
Genetická nestabilita .....	92
Indukce angiogeneze .....	93
Tvorba metastáz .....	93
1.10.5. Geny kritické pro vývoj nádorů .....	94
1.10.6. Vývoj kolorektálního nádoru jako příklad vícestupňové kancerogeneze .....	96
1.10.7. Transformace onkogenními viry .....	97
Transformující retroviry .....	97
Transformace DNA onkogenními viry .....	97
<b>1.11. Genová terapie u hematologických onemocnění (historie a budoucnost) .....</b>	<b>98</b>
<i>Marek Mráz, Šárka Pospíšilová</i>	
Koncept genové terapie .....	98
Vektory pro genovou terapii .....	99
Klinické studie .....	100
Závěr .....	101
<b>2. MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÉ VYŠETŘOVACÍ METODY V HEMATOLOGII</b>	
<b>2.1. Příprava biologického materiálu: izolace DNA, RNA a proteinů .....</b>	<b>103</b>
<i>Boris Tichý, Dana Dvořáková, Jitka Malčíková, Jana Kotašková</i>	
Odběr vzorků .....	103
■ Odběry krve a kostní dřeně .....	103
■ Odběry bronchoalveolární laváže .....	103
■ Odběry biopsií solidních nádorů .....	103
■ Separace buněk .....	104
■ Buňky krve a kostní dřeně .....	104
■ Buňky pevných tkání .....	104
■ Separace jednotlivých buněčných linií .....	104
Reprezentativnost odebraného materiálu .....	105
Stabilita RNA .....	105
■ Izolace nukleových kyselin .....	106
■ Kontrola kvality nukleových kyselin .....	106
<b>2.2. Cytogenetické metody .....</b>	<b>107</b>
<b>2.2.1. Metody konvenční cytogenetické analýzy .....</b>	<b>107</b>
<i>Alexandra Oltová</i>	
Historie lidské cytogenetiky .....	107
Karyotyp člověka .....	108
Diferenční metody a stanovení karyotypu .....	108
Příprava preparátů .....	109
■ Metoda G-pruhů .....	109
■ Metoda C-pruhů .....	109
Hodnocení mitotických preparátů .....	109
Získané aberace chromosomů .....	109
Využití cytogenetických metod v onkologii .....	110
Další prognosticky významné cytogenetické nálezy .....	110
Závěr .....	111
<b>2.2.2. Molekulárně cytogenetické metody .....</b>	<b>111</b>
<i>Petr Kuglík</i>	
Metoda fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace .....	111
Možnosti molekulární cytogenetiky při vyšetřování chromosomových abnormalit u hematologických malignit .....	112
■ Metody cíleného vyšetření chromosomových abnormalit prováděné pomocí specifických DNA sond a techniky FISH .....	112
■ Detekce translokací pomocí techniky FISH .....	112
■ Vyšetření delecí pomocí techniky FISH .....	114
■ Vyšetření zmnožení či amplifikace genů pomocí techniky FISH .....	114
Metody celogenomové analýzy chromosomových abnormalit prováděné pomocí technik mnohobarevného karyotypování, CGH a array-CGH .....	114
Mnohobarevná FISH a mnohobarevné pruhování .....	115
Technika komparativní genomové hybridizace .....	116
Technika array-CGH .....	117
Technika FISH .....	118
<b>2.3. Průtoková cytometrie – úloha imunofenotypizace v hematologii a navazujících oborech medicíny .....</b>	<b>119</b>
<i>Ester Mejstříková, Vendula Pelková, Tomáš Kalina, Ondřej Hrušák</i>	
2.3.1. Princip vyšetření .....	119
2.3.2. Interpretace cytometrického vyšetření .....	119
Názvoslovi leukocytárních antigenů, CD klasifikace a přehled nejčastěji vyšetřovaných antigenů v hematologii .....	121
2.3.3. Úloha průtokové cytometrie v imunologickém vyšetřování .....	125
Vyšetření základních lymfocytárních subpopulací v periferní krvi .....	125
Typizace lymfocytů podle jejich imunologického stáří .....	125
Cytometrické vyšetření klíčových molekul, jejichž mutace způsobuje imunodeficit .....	126
Rekonstituce imunity po transplantaci kmenových buněk hematopoézy .....	126
Úloha cytometrického třídění buněk pro diagnostiku hematologických a imunologických onemocnění .....	127
2.3.4. Cytometrické funkční testy, analýza buněčného cyklu a stanovení obsahu DNA v buňkách a DNA indexu .....	127
Testy apoptózy .....	127
Test oxidačního vzplanutí .....	128
2.3.5. Úloha imunofenotypizace v diagnostice maligních onemocnění .....	128
Maligní onemocnění způsobená proliferací zralých B-lymfocytů .....	129
Maligní onemocnění způsobená proliferací zralých T-lymfocytů .....	130
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) .....	131
Malignity odvozené od NK-buněk .....	131
Úloha průtokové cytometrie v diagnostice nehodgkinských lymfomů .....	131
Typizace akutních leukemií .....	131
Detekce fúzních proteinů u hematologických malignit cytometricky .....	135
Imunofenotypizace u aplastické anémie a myelodysplastického syndromu .....	135

- Monitorování léčebné odpovědi u hematologických onemocnění – detekce minimální reziduální nemoci..... 135
- Sledování MRN u ALL..... 136
  - Sledování MRN u AML..... 137
  - Sledování MRN u B-CLL..... 137
  - Sledování MRN a iniciální infiltrace v kostní dřeni u mnohočetného myelomu..... 137
- 2.3.6. Úloha průtokové cytometrie v nemaligní hematologii..... 137
- Peroxysální noční hemoglobinurie..... 137
- Hodnocení intenzity fluorescence eosin-maleimidu erytrocytů..... 138
- Kvantifikace CD34 ve štěpech pro transplantace kmenových buněk..... 138
- 2.4. **Detekce vitality a poškození buněk**..... 139  
*Luadmila Šebejová, Jiřka Chumchalová, Ondřej Slabý*
- Výběr vhodné metody..... 139
  - Klonování a proliferační metody..... 140
  - Testy hodnotící metabolickou aktivitu buněk..... 140
  - Testy založené na sledování změn integrity buněčných membrán..... 141
  - Histokultury..... 142
  - Další možnosti měření viability buněk..... 142
- 2.5. **Diagnostické metody využívající polymerázovou řetězovou reakci**..... 143  
*Dana Dvořáková, Ondřej Horký, Boris Tichý, Lenka Fajkusová, Eva Froňková, Jan Trka*
- Polymerázová řetězová reakce..... 143
  - Varianty polymerázové řetězové reakce..... 145
  - Kvantitativní polymerázová řetězová reakce .. 145
  - Interkalační barviva..... 146
  - Hybridizační jednoúse značené sondy (HybProbes)..... 146
  - Hydrolyzační sondy (TaqMan)..... 147
- PCR detekce molekulárních markerů nádorových buněk u hematologických maligních onemocnění..... 148
- Sledování minimální reziduální nemoci metodou PCR..... 148
- Metody MRN založené na RNA..... 150
  - Metody MRN založené na DNA..... 150
  - Využití detekce minimální reziduální nemoci v současných léčebných protokolech..... 151
- Využití PCR při detekci patogenů u hematologických pacientů..... 153
- Kvantitativní stanovení chimerismu u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk pomocí PCR..... 153
- Využití PCR při vyšetření klonality a stanovení mutačního statusu těžkého řetězce imunoglobulinového genu..... 156
- Využití PCR při detekci mutací malého rozsahu – sekvenční analýza DNA..... 157
- Využití PCR při detekci mutací většího rozsahu – MLPA..... 158
- 2.6. **Genomické přístupy v analýze nukleových kyselin**..... 159  
*Boris Tichý, Šárka Pospíšilová*
- 2.6.1. Starší metody profilování genové exprese..... 159
- Diferenciální hybridizace..... 159
  - Differential display..... 159
  - SAGE – serial analysis of gene expression..... 159
  - DNA microarrays (DNA čipy)..... 161
  - DNA čipy Affymetrix..... 161
  - Illumina BeadArrays..... 161
  - Aplikace..... 161
  - DNA microarrays pro detekci mutací..... 163
- 2.6.2. Nové genomické techniky..... 163
- Masivně paralelní sekvenování..... 163
  - Sekvenování jednotlivých molekul (single molecule sequencing)..... 164
  - Nucleogenomové masivně paralelní sekvenování..... 164
  - Aplikace genomických metodik v onkologii..... 164
- 2.7. **Metody analýzy proteinů a proteomické přístupy**..... 166  
*Jiřka Malíčková, Šárka Pospíšilová, Zbyněk Zdráhal*
- 2.7.1. Metody stanovení přítomnosti proteinu ve vzorku..... 166
- ELISA..... 166
  - Využití ELISA..... 167
  - Polyakrylamidová gelová elektroforéza a westernový přenos..... 168
  - Využití westernového přenosu..... 169
  - Proteomické techniky..... 169
  - Dvou rozměrná gelová elektroforéza..... 169
  - Využití 2-DE..... 169
  - Hmotnostní spektrometrie..... 169
  - Základy hmotnostní spektrometrie..... 170
  - Aplikace hmotnostní spektrometrie v klinické proteomice..... 172
- Proteinové čipy..... 173
- Využití proteinových čipů..... 175
  - Závěr..... 175
- 2.7.2. Využití westernového přenosu..... 169
- 2.7.2. Proteomické techniky..... 169
- 2.7.2.1. Dvou rozměrná gelová elektroforéza..... 169
- Využití 2-DE..... 169
  - Hmotnostní spektrometrie..... 169
  - Základy hmotnostní spektrometrie..... 170
  - Aplikace hmotnostní spektrometrie v klinické proteomice..... 172
- Proteinové čipy..... 173
- Využití proteinových čipů..... 175
  - Závěr..... 175
3. **MOLEKULÁRNÍ PATOGENEZE NEJČASTĚJŠÍCH HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT**
- 3.1. **Chronická myeloproliferativní onemocnění**..... 177
- 3.1.1. Úvod: aktivace tyrozinových kináz a chronická myeloproliferativní onemocnění... 177  
*Jiří Schwarz*
- 3.1.2. Chronická myeloidní leukémie..... 178  
*Peter Rohoň, Edgar Faber*
- Cytogenetika..... 179
- Molekulární patogeneze..... 180
- Terapie..... 183
- Molekulární podstata vzniku rezistence..... 184
- Závěr..... 185
- 3.1.3. Klasická Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění..... 186  
*Jiří Schwarz, Jana Marková*
- Základní charakteristika..... 186

Molekulární patogeneze.....	187	Mutace v genu <i>NPM-1</i> .....	223
Gen <i>JAK2</i> , jeho mutace a role v patogenezi myeloproliferativních onemocnění .....	187	Mutace genu <i>MLL</i> .....	224
Molekulární vyšetření mutace genu <i>JAK2</i> .....	191	Parciální tandemová duplikace genu <i>MLL</i> ( <i>MLL/PTD</i> ) .....	224
Závěr.....	192	Zvýšená exprese genu <i>BAALC</i> .....	223
3.1.4. Hypereozinofilní syndrom .....	193	Mutace v genu <i>CEBPA</i> .....	224
<i>Soňa Peková</i>		Další prognostické faktory s potenciálním využitím u akutní myeloidní leukémie.....	224
Hypereozinofilní syndrom na podkladě aktivace T-lymfocyty .....	193	<b>3.4. Prekurzorové B-buněčné a T-buněčné neoplazie</b> .....	224
Hypereozinofilní syndrom v souvislosti s jinou klonální hematologickou malignitou .....	193	3.4.1. Úvod.....	224
Reaktivní a další příčiny hypereozinofilního syndromu .....	193	<i>Jan Zuna, Ondřej Hrušák, Jan Trka</i>	
<b>3.2. Myelodysplastický syndrom</b> .....	194	Etiopatogeneze a epidemiologie .....	225
<i>Jaroslav Čermák</i>		3.4.2. Prekurzorová B-lymfoblastická leukémie / lymfom .....	226
Základní aspekty molekulární patogeneze.....	194	<i>Jan Zuna, Ondřej Hrušák, Jan Trka</i>	
Klasifikace a prognostické skórovací systémy .....	197	Změny v počtu chromosomů.....	227
Využití molekulárně genetických metod.....	198	t(12;21)(p13;q22) s fúzním genem <i>TEL/AML1</i> ( <i>ETV6/RUNX1</i> ) .....	227
Studium genového polymorfismu .....	199	t(9;22)(q34;q11) s fúzním genem <i>BCR/ABL1</i> .....	228
Metody molekulární cytogenetiky .....	200	t(1;19)(q23;p13) s fúzním genem <i>E2A/PBX1</i> .....	229
Vyšetření délky telomer, telomerázové aktivity a genů telomerázo-ribonukleového proteinu .....	201	Přestavby genu <i>MLL (11q23)</i> .....	229
Vyšetření genetické nestability.....	202	3.4.3. Prekurzorová T-lymfoblastická leukémie / lymfom.....	229
Vyšetření exprese jednotlivých genů.....	204	Mutace genu <i>NOTCH1</i> .....	230
■ Reparační geny .....	204	<b>3.5. Neoplazie zralých B-buněk</b> .....	231
■ Geny ovlivňující stupeň apoptózy.....	204	3.5.1. Úvod .....	231
■ Tumor supresorové geny .....	204	<i>Marek Svoboda</i>	
■ Onkogeny .....	204	Definice.....	231
Vyšetření genového expresního profilu a proteomového profilu .....	205	Patogeneze .....	231
Charakteristika některých podjednotek myelodysplastického syndromu na molekulárně genetické úrovni.....	207	Klasifikace.....	233
■ Delece 5q .....	207	3.5.2. Molekulární patogeneze chronické lymfocytární leukémie .....	233
■ Monosomie 7 .....	207	<i>Martin Trbušek, Marek Mráz, Michael Doubek</i>	
■ Trisomie 8.....	207	Úloha B-buněčného receptoru .....	233
<b>3.3. Akutní myeloidní leukémie</b> .....	209	Porucha regulace apoptózy jako dominantní rys chronické lymfocytární leukémie .....	234
3.3.1. Úvod .....	209	Proliferace CLL-lymfocytů.....	236
<i>Michael Doubek, Jiří Mayer</i>		Úloha microRNA.....	237
3.3.2. Akutní promyelocytární leukémie .....	215	Úloha mikroprostředí .....	238
<i>Jiří Schwarz, Dana Mikulenková,</i>		Perspektivy .....	238
<i>Jana Marková</i>		3.5.3. Lymfoplazmocytární lymfom / Waldenströmova makroglobulinémie .....	239
Základní charakteristika .....	215	<i>Marta Krejčí</i>	
Molekulární patogeneze.....	216	3.5.4. Splenický lymfom marginální zóny.....	240
Molekulární diagnostika.....	217	<i>Marta Krejčí</i>	
Závěr.....	218	3.5.5. Neoplazie plazmatických buněk .....	240
3.3.3. Akutní myeloidní leukémie s t(8;21) .....	219	<i>Marta Krejčí</i>	
<i>Soňa Mejstříková, Dana Dvořáková</i>		Monoklonální gamapatie nejasného významu.....	241
3.3.4. Akutní myeloidní leukémie s inv16 nebo s t(16;16).....	219	Mnohočetný myelom .....	241
<i>Soňa Mejstříková, Dana Dvořáková</i>		3.5.6. Extranodální lymfom marginální zóny – MALT lymfom .....	242
3.3.5. Akutní myeloidní leukémie s abnormalitami genu <i>MLL</i> .....	220	<i>Miroslav Tomiška</i>	
<i>Soňa Mejstříková, Dana Dvořáková</i>		Průkaz monoklonality MALT lymfomu.....	243
3.3.6. Další významné genetické změny u akutní myeloidní leukémie.....	221	3.5.7. Folikulární lymfom.....	244
<i>Soňa Peková</i>		<i>Andrea Janíková</i>	
<i>FLT-3 a jeho mutace</i> .....	221	Epidemiologie .....	244
<i>FLT3/TKD a FLT3/JMD</i> .....	221	Klinický obraz .....	244
		Morfologie a imunofenotyp .....	244

- Patogeneze ..... 244  
 Genetické abnormality ..... 245  
 Nádorové mikroprostředí ..... 246  
 Lymfom z pláštěvých buněk ..... 247  
*Marek Svoboda, Pavel Mejstřík,  
 Leoš Křen, Jiří Mayer*
- 3.5.9. Difúzní velkobuněčný B-lymfom a ostatní velkobuněčné B-lymfomy ..... 249  
*Marek Svoboda, Pavel Mejstřík*  
 Klasifikace ..... 249  
 ■ Difúzní velkobuněčný B-lymfom ..... 249  
 ■ Ostatní velkobuněčné B-lymfomy ..... 249  
 Difúzní velkobuněčný B-lymfom ..... 249  
 Burkittův lymfom ..... 252  
*Marek Svoboda, Pavel Mejstřík*
- 3.6. Neoplazie ze zralých T-buněk a NK-buněk .. 253  
 3.6.1. Úvod ..... 253  
*Soňa Pěková*
- 3.6.2. Anaplastický velkobuněčný lymfom ..... 254  
*Marek Svoboda, Pavel Mejstřík*
- 3.7. Hodgkinský lymfom ..... 255  
*Zdeněk Král*
- 3.8. Mastocytóza ..... 256  
*Soňa Pěková*
- 3.9. Další závažné stavy s geneticky podmíněnými defekty ..... 258  
 3.9.1. Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom ..... 258  
*Libor Červíněk*  
 Klinický obraz ..... 258  
 Laboratorní diagnostika ..... 258  
 Diferenciální diagnostika ..... 259  
 Terapie ..... 259  
 ■ Shrnutí ..... 260  
 Diagnostické schéma ALPS ..... 260  
 Aktivace apoptózy ..... 260  
 Struktura receptoru Fas ..... 260  
 3.9.2. Hemofagocytární lymfohistiocytóza ..... 261  
*Andrea Janíková*
- 4. MOLEKULÁRNÍ PATOGENEZE ZÁVAŽNÝCH HEMATOLOGICKÝCH NEMALIGNÍCH CHOROB**
- 4.1. Metabolismus železa a jeho poruchy ..... 265  
*Monika Horváthová, Vladimír Divoký*  
 Absorpce železa v duodenu ..... 265  
 Transport železa v erytroidních buňkách ..... 266  
 Erytrofagocytóza a recyklace železa ..... 266  
 Regulace homeostázy železa ..... 266  
 Vrozené poruchy s narušenou homeostázou železa ..... 269  
 4.2. Anémie ..... 270  
 4.2.1. Hemoglobinopatie: talasémie a strukturální Hb varianty ..... 270  
*Vladimír Divoký, Karel Jindrák,  
 Renáta Mojžízková*  
 Talasémie ..... 273  
 α-talasémie ..... 273  
 β-talasémie ..... 275  
 ■ Patofyziologie ..... 276  
 ■ Klinická klasifikace ..... 276  
 ■ Diagnostika ..... 277
- Diferenciální diagnostika ..... 277  
 δβ-talasémie a další formy talasémii ..... 277  
 Strukturální hemoglobinové varianty ..... 278  
 Nestabilní hemoglobinopatie: vrozené anémie s Heinzovými tělísky ..... 279  
 ■ Patofyziologie ..... 280  
 ■ Diagnostika ..... 281  
 ■ Diferenciální diagnostika ..... 281  
 Hemoglobin se změněnou afinitou ke kyslíku ..... 281  
 Dědičné přetrávání produkce fetálního hemoglobinu ..... 282  
 ■ Dědičné dědičné přetrávání produkce fetálního hemoglobinu ..... 282  
 ■ Nedědičné dědičné přetrávání produkce fetálního hemoglobinu ..... 282  
 ■ Získané nedědičné dědičné přetrávání produkce fetálního hemoglobinu ..... 282  
 ■ Heterocelulární dědičné přetrávání produkce fetálního hemoglobinu ..... 282  
 ■ Heterocelulární dědičné přetrávání produkce fetálního hemoglobinu ..... 282  
 ■ bez vazby na β-globinový lokus ..... 282  
 ■ Diagnostika ..... 282  
 Enzymopatie červených krvinek způsobující hemolytické anémie ..... 283  
*Renáta Mojžízková, Vladimír Divoký*  
 Enzymopatie glykolýzy ..... 283  
 Enzymopatie glutathionového a pentózového metabolismu ..... 286  
 Enzymopatie metabolismu nukleotidů ..... 287  
 Ostatní enzymopatie ..... 287  
 Diagnostika ..... 287  
 Paroxysmální noční hemoglobinurie ..... 288  
*Soňa Pěková*  
 Dědičné anémie a syndromy selhání kostní dřveň ..... 290  
*Dagmar Pospíšilová, Radek Čmejla*  
 Charakteristika ..... 290  
 Molekulární podstata jednotlivých typů onemocnění ..... 291  
 Fanconiho anémie ..... 292  
 Dyskeratosis congenita ..... 293  
 Diamondova-Blackfanova anémie ..... 294  
 Shwachmanův-Diamondův syndrom ..... 294  
 Amegakaryocytární trombocytopenie ..... 294  
 Kostmannův syndrom ..... 294  
 Závěr ..... 294
- 4.3. Molekulární patogeneze vrozených polycytémii ..... 295  
*Monika Horváthová, Jana Kucerová,  
 Vladimír Divoký*  
 Primární polycytémie ..... 295  
 Sekundární polycytémie ..... 295  
 Vrozené polycytémie ..... 295  
 Primární familiární a kongenitální polycytémie ..... 295  
 Sekundární familiární polycytémie ..... 296  
 ■ Čuváská polycytémie ..... 297  
 Laboratorní diagnostika ..... 297  
**Molekulární základy hemostázy ..... 298**  
*Ingrid Hrachovinová*  
 Úvod ..... 298  
 Koagulace, regulace koagulace ..... 298

4.4.2. Trombofilie .....	299	Bernardův-Soulierův syndrom .....	309
Závažné vrozené rizikové faktory.....	300	Glanzmannova trombastenie .....	310
Středně těžké vrozené rizikové faktory.....	302	Polymorfismy destičkových glykoproteinů	
4.4.3. Hemofilie .....	303	a trombóza .....	311
4.4.4. Von Willebrandova choroba a trombotická		■ GPIIb/IIIa .....	311
trombocytopenická purpura .....	305	■ GPIa/IIa .....	311
Trombotická trombocytopenická purpura .....	308	■ GPIb-IX-V .....	311
■ Struktura a funkce ADAMTS13.....	308	■ Porucha funkce glykoproteinů	
■ Gen pro ADAMTS13.....	308	uvnitř destiček .....	311
4.4.5. Funkce krevních destiček a její nejčastější		Zkratky .....	313
poruchy .....	309		



the Czech leukemia  
study group for life