proLékaře.cz | 19.11.2026

doi: 10.48095/cccsnn2021245

Proteomika mozkomíšního moku u dětských onkologických pacientů

Proteomics of cerebrospinal fluid in pediatric oncology patients

Souhrn

Zásadní technologický pokrok v posledních dvou dekádách vedl k rozmachu proteomických analýz v různých oblastech medicíny. V onkologii se proteomika likvoru zaměřuje na odhalení biomarkerů u primárních nádorů CNS a k detekci postižení CNS sekundárně nebo na monitoraci neurologických komplikací např. u leukémií nebo lymfomů. Cytologické vyšetření totiž u některých rizikových pacientů nemusí být dostatečně senzitivní. V pediatrické neuroonkologii se diagnostika a následná léčba nádorů CNS v současnosti opírá téměř výhradně o histologické a molekulárně biologické vyšetření tkáně tumoru. U značného počtu pacientů ale resekce či pouhá biopsie nádoru není možná vzhledem k blízkosti životně důležitých center. V těchto případech by mohl pomoct spolehlivý biomarker, jenž by mohl přinést bližší informace o diagnóze, klasifikaci nádorového onemocnění nebo určení rizika, případně by pomohl odhalit potenciální léčebné cíle z lépe dostupného biologického materiálu, jakým je mozkomíšní mok. Relaps v oblasti CNS se vyskytuje u 3–8 % dětí s akutní lymfoblastickou leukémií. Navíc pacienti s potvrzenou leukémií CNS mají tendenci k horšímu výsledku léčby. V průběhu léčby se dětští pacienti také potýkají s četnými komplikacemi, z nichž mezi jedny z nejzávažnějších patří ty postihující CNS. Autoři předkládají přehled výsledků současných studií zabývajících se proteomikou likvoru u dětských onkologických pacientů.

Abstract

Major technological advances in the last two decades have led to the rise of proteomic analyses in various fields of medicine. In oncology, cerebrospinal fluid proteomics focuses on the detection of biomarkers in primary CNS tumors and on the detection of CNS involvement secondarily or on the monitoring of neurological complications of treatment such as leukemias or lymphomas. Cytology may not be sensitive enough to detect such at-risk patients. In pediatric neuro-oncology, the diagnosis and subsequent treatment of CNS tumors is currently based almost exclusively on histological and molecular biological examination of tumor tissue. However, in a large number of patients, resection or mere biopsy of the tumor is not possible due to the proximity of vital centers. In these cases, a reliable biomarker could help, providing more detailed information on diagnosis, tumor classification, or risk assessment, or helping to identify potential treatment targets from better available biological material such as cerebrospinal fluid. CNS relapse occurs in 3–8% of children with acute lymphoblastic leukemia. In addition, patients with confirmed CNS leukemia tend to have a worse treatment outcome. During treatment, pediatric patients also face numerous complications, one of the most serious being those affecting the CNS. The authors present an overview of the results of current studies dealing with cerebrospinal fluid proteomics in pediatric oncological patients.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

D. Zapletalová[1]*, P. Múdry[1]*, P. Danhofer[2], M. E. Barrios-Llerena[3], H. Ošlejšková[2], J. Štěrba[1]

[1] Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno
[2] Centrum pro epilepsie, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
[3] Mezinárodní centrum klinického výzkumu FNUsA Brno

* Tito autoři přispěli k práci stejným dílem.

MUDr. Danica Zapletalová, Ph.D.
Klinika dětské onkologie
LF MU a FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail:
zapletalova.danica@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 15. 10. 2020
Přijato do tisku: 20. 5. 2021

Klíčová slova

proteomika – biomarkery – dítě – nádory CNS – akutní lymfoblastická leukémie

Key words

proteomics – biomarkers – child – CNS neoplasms – acute lymphoblastic leukemia

Úvod

Mozkomíšní mok se vytváří v postranních komorách a cirkuluje uvnitř mozkových komor, v subarachnoidálním prostoru a kolem míchy. Poskytuje tak mechanickou a imunologickou ochranu CNS. Obsahuje řadu proteinů, z nichž cca 80 % pochází z krve a do mozkomíšního moku se filtruje přes hematoencefalickou bariéru. Zbylých přibližně 20 % proteinů se pak drénuje z intersticiální tekutiny z CNS [1,2]. Část těchto bílkovin je unikátně exprimována pouze v likvoru. Jelikož je mozkomíšní mok v přímém kontaktu s mozkovou tkání, představuje tak jedinečné médium k detekci biochemických změn v rámci CNS [3]. Je tedy i dobrým zdrojem potenciálních biomarkerů různých onemocnění CNS, využitelných pro diagnózu,

prolékaře.cz | 10.11.2026

k monitorování léčebné odpovědi nebo ke stanovení nových léčebných cílů. Na rozdíl od mozkové tkáně, která se dá ve většině případů k těmto účelům získat pouze invazivním operačním výkonem, případně *post mortem* při pitvě, je likvor také poměrně snadno dostupným materiálem [4].

První studie zabývající se mapováním proteomu mozkomíšního moku u lidí používaly k analýze likvor od pacientů s hydrocefalem. Spolu se zdokonalením technologií následovaly rozsáhlé komplexní proteomické analýzy u dalších neurologických onemocnění, např. zánětů CNS, neurodegenerativních onemocnění, mozkových traumat a nádorů. V onkologii se tyto studie využívající hmotnostní spektrometrii zaměřují na odhalení biomarkerů jednak u primárních nádorů CNS a jednak k detekci postižení CNS sekundárně nebo k monitoraci neurologických komplikací při ostatních onkologických onemocněních, jakými jsou např. leukémie nebo lymfomy. Pouhá cytologie totiž není dostatečně senzitivní a selhává v odhalení takto rizikových pacientů. Tyto analýzy se v minulosti soustředily především na dospělé pacienty, zatímco v dětské onkologii jsou obdobné snahy prozatím v nejranějších fázích výzkumu [5].

Nádory CNS u dětí

Nádory CNS jsou nejčastějším solidním nádorem v dětském věku a jsou také nejčastější příčinou mortality a morbidity u dětských onkologických pacientů. V posledních dekádách došlo v diagnostice a léčbě těchto nádorů k výraznému posunu. Ještě v nedávné době bylo možné k diagnostice mozkových nádorů využít pouze nález na zobrazovacích metodách, zejména MR mozku, u operabilních nebo biopticky přístupných nádorů pak i imunohistochemické vyšetření bioptované tkáně. Díky novým informacím ohledně genomu a proteomu nádorových buněk se v posledních letech diagnostika tumorů CNS výrazně zpřesnila. V roce 2016 WHO vydala novou klasifikaci nádorů mozku zohledňující tyto molekulárně-genetické nálezy u jednotlivých typů [6]. Pohled na jednotlivé typy nádorů je tak v současné době značně komplexní a otevírá nové možnosti k pochopení biologické povahy nádorové tkáně. Právě porozumění příčině a dějům, jež jsou s růstem nádoru spojeny, nám může umožnit i nastavení specifických léčebných modalit na bázi tzv. personalizované léčby. Všechny tyto přístupy však vyžadují dostupnost tkáňového vzorku. Resekce tumoru nebo alespoň biopsie tak zůstává nedílnou součástí diagnosticko-terapeutického procesu.

U některých typů nádorů (např. supratentoriálních nízkostupňových gliomů) může být kompletní resekce současně i kurativní. Bohužel se setkáváme také s nádory, které rostou infiltrativně, nejsou ohraničené nebo se vyskytují v oblasti, která není přístupná resekci a kde i biopsie nádorové tkáně může být spojena s život ohrožujícími komplikacemi (gliomy střední čáry, gliomy mozkového kmene ad.). Samotná biopsie nemusí být také vždy výtěžná a vzorek tkáně nemusí být reprezentativní z důvodu heterogenity nádorové tkáně. Problémem není pouze precizní diagnostika nádorů CNS, také sledování léčebné odpovědi je v mnoha případech problematické. Sledování obrazu MR nádoru a postresekční oblasti je zatíženo nízkou specifitou a senzitivitou. Na MR mozku je někdy velmi obtížné odlišit tzv. pseudoprogresi (přechodné zánětlivé změny v původní oblasti nádoru) od vlastní nádorové progrese. Obraz MR také nedokáže detekovat velmi malé nádory a nepřináší informaci o molekulárních změnách, které se mohou odehrávat v samotné nádorové tkáni. Jistou další aproximaci můžeme získat s využitím zobrazovacích technik, jako jsou MR spektroskopie nebo různé modality PET. Také dlouhodobé sledování molekulárně-genetických změn uvnitř nádorové tkáně v průběhu onkologické léčby zůstává výzvou, jelikož se biopsie většinou provádí pouze při stanovení diagnózy a případně při recidivě nemoci. Vyvstala tak poptávka po spolehlivém biomarkeru, jenž by mohl přinést bližší informace o diagnóze, klasifikaci nádoru, rozsahu onemocnění, určení rizika nebo sloužit pro účely monitorování nádorové odpovědi na léčbu, případně by pomohl odhalit potenciální léčebné cíle z lépe dostupného biologického materiálu. U nádoru CNS je takovým optimálním médiem mozkomíšní mok [7]. Další oblastí, kde by mohlo vyšetření likvoru pomoci, jsou tzv. tekuté biopsie (liquid biopsy), které by mohly pomoci i při rozhodování o ukončení klinicky efektivní léčby, např. sledování fúzního transkriptu neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) při léčbě inhibitory NTRK a podobně.

Vyšetření proteomického profilu v mozkomíšním moku u dětí s nádory CNS je jedna z možností, jak získat nový nástroj v diagnostice a terapii těchto onemocnění a přiblížit se tak k tzv. tekuté biopsii a personalizované léčbě. Likvorový kompartment tvoří kontinuum s extracelulárním kompartmentem CNS a je také hlavní cestou rozsevu metastáz maligních mozkových nádorů. Nádorové buňky existují v rovnováze se svým mikroprostředím a v likvoru lze vzhledem k blízkosti nádorové tkáně detekovat násobně vyšší hodnoty nádorových markerů ve srovnání s krví. Z těchto důvodů se mozkomíšní mok jeví jako reprezentativní médium ke studiu nádorů CNS, protože intrakraniální patologie může likvorový proteom zásadně změnit, a tak může tvořit vhodnou cestu k získání relevantních molekulárních informací v kontextu onemocnění CNS [5].

Proteiny a peptidy se jeví jako velmi slibné biomarkery, protože jsou funkčními entitami biologických procesů a míra jejich exprese dobře koreluje s danou patologií. Pokud je srovnáme s jinými molekulárními atributy, jako jsou např. profilování genové exprese nebo next-generation sequencing, jsou proteinové biomarkery značně levnější, a tedy vhodnější k začlenění do klinické praxe. Výhodou vyšetření proteomu v likvoru je i fakt, že se jedná o metabolicky aktivní médium, ve kterém je koncentrace proteinů 100–400× nižší než v séru. To zde umožňuje lépe měřit a detekovat tumor-specifické markery ve srovnání s krví. Navíc je vzhledem k vysokému metabolickému obratu likvoru možné provádět i sériový odběr vzorků v jednotlivých fázích nemoci a léčby a hodnotit tak různé profily, např. před léčbou a po léčbě, před resekcí a po resekci, nebo monitorovat minimální reziduální nemoci, jako je tomu v současnosti např. u leukémií [5].

V současnosti se již vyšetření proteinových markerů v likvoru využívá v běžné klinické praxi u intrakraniálních maligních germinomů (ze zárodečné tkáně). U těchto pacientů nacházíme elevaci alfa-fetoproteinu (AFP) a beta-podjednotky lidského choriového gonadotropinu (bhCG) v séru i v likvoru a oba markery se osvědčily jako spolehlivé indikátory odpovědi na terapii [5,8,9].

Proteomika likvoru u dětí s nádory CNS má i své limitace. Problémem je např. již zmiňovaná nízká hladina proteinů v mozkomíšním moku (0,3–0,7 mg/ml) a s tím související potřeba většího množství likvoru k analýze [10]. Složení proteinů v mozkomíšním moku může být také ovlivněno věkem pacienta nebo kontaminací krví při odběru [11,12]. Vysoce zastoupené proteiny, jako např. albumin, zase mohou nízce zastoupené proteiny, jako např. tumor markery, maskovat. Tento problém je však technicky zvládnutelný jejich odstraněním již v počáteční fázi proteomické analýzy [10]. Kromě toho může být množství proteinů asociova-

proLékaře.cz | 10.11.2026

ných s nádorovým onemocněním modifikováno velikostí tumoru a jeho stadiem. Také u nádorů, které neleží v těsném kontaktu s likvorovými cestami, např. u supratentoriálních hemisferálních astrocytomů, mohou mít případné proteinové biomarkery horší prediktivní hodnotu [5]. Nepochybnou limitací u dětí je i invazivnost a bolestivost odběru, který musí mít své opodstatnění a naplňovat etický rozměr.

Zajímavé výsledky přináší studie Zhenga et al, kteří studovali vývoj maligního gliomu mozku na krysích modelech s prenatální expozicí ethylnitrosourey (ENU). První detekovatelné změny na MR byly patrné mezi 90.–120. dnem věku krys, změny v likvorovém proteomu však byly zaznamenány mnohem dříve, kolem 30. dne. Autoři zde definují stadium nula, ve kterém nejsou detekovatelné nádorové změny na strukturálním zobrazení mozku, nicméně již dochází ke změnám v mikroprostředí, jež se adaptuje na množení nádorové tkáně. Extrapolací krysího věku na člověka lze odhadovat, že detekovatelné nádorové změny na MR se objevují zhruba 4 roky od prvních zachycených změn v proteomickém mikroprostředí likvoru. Toto časové období je ve shodě s publikovanými výsledky studie zabývající se rozvojem nových primárních nádorů CNS u přeživších dětských onkologických pacientů [13,14].

Současné poznatky nabízí celou řadu kandidátních proteinů, které mají různé biologické funkce nejen přímo na úrovni podpory nádorového růstu, ale i nepřímo na úrovni angiogeneze nebo obecně tvorby vhodného nádorového mikroprostředí.

V italské studii Spreafica et al byly studovány kandidátní proteiny spojené s metastatickým rozsevem u 27 dětí s nádorem CNS ve srovnání s 13 pacienty s extra-CNS non-Hodgkinským lymfomem, kteří sloužili jako kontrola. Pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS) bylo identifikováno celkem 558 proteinů. Šest z nich prokázalo schopnost odlišit metastatické případy od kontrol: kolagen typ 1 (COL1A1/2), protein vázající inzulinu podobný růstový faktor 4 (IGFBP4), prokolagen C-endopeptidáza enhancer 1 (PCOLCE), glial cell-line derived neurotrophic factor receptor alpha2, inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4, neural proliferation and differentiation control protein-1. COL1A1/2 a PCOLCE se podílí na tvorbě extracelulární matrix prostřednictvím náboru fibroblastů a ukládání kolagenových depozit. Fibroblasty se aktivně podílejí na angiogenezi a některé klíčové geny exprimované právě ve fibroblastech, jako např. *PCOLCE*, jsou nezbytné pro tvorbu cév. Je tedy zřejmé, že v patofyziologii nádorů se neuplatňují jen genetické změny v maligních buňkách, ale nezbytná je i interakce mezi nádorovými a nenádorovými buňkami, solubilními faktory a dalšími elementy nádorového mikroprostředí. Tato data podporují hypotézu ohledně likvorového proteomu a jeho schopnosti efektivně popsat mikroprostředí nádorů CNS. Další z identifikovaných proteinů – IGFBP4 – hrál v jiné studii významnou roli v progresi glioblastomu u dospělých pacientů a v regulaci faktorů zodpovědných za tvorbu extracelulární matrix a invazi nádoru [10]. Anagnostopoulos et al zase ve své studii zabývající se proteomikou nádorové tkáně u dětských meduloblastomů prokázali deregulaci proteinů související se sítí inzulinu podobných růstových faktorů [15].

Mezi dalšími potenciálními proteinovými biomarkery, které byly identifikovány v mozkomíšním moku u dětí s nádory CNS, jsou:

- Cyklofilin A (CypA) a dimetyl-arginináza (DDAH1), které zvyšují nádorový růst a mikrovaskularizaci. Byly studovány u difuzních pontinních gliomů (DIPG). Jedná se o velmi závažnou skupinu pacientů, kde biopsie často není možná a efektivní terapie neexistuje. Elevace CypA a DDAH1 by mohla být užitečná v diagnostice těchto nádorů, také ke zhodnocení účinnosti léčby nebo při časné diagnóze návratu onemocnění [16].
- Inzulinu podobné růstové faktory vázající proteiny 2 a 3 – markery maligních nádorů CNS obecně. Byla detekována jejich normalizace po léčbě u meduloblastomů, ependymomů a CNS leukémií [17,18].
- Osteopontin. Kromě zapojení do kostního metabolizmu má i roli v chemotaxi, aktivaci T buněk a apoptóze. Signifikantně vyšší hladiny byly prokázány u pacientů s atypickým rhabdoidem/teratoidním tumorem (AT/RT), které klesají po léčbě a zvyšují se opět při relapsu [19].
- Placentární alkalická fosfatáza (PLAP). Elevace u pacientů s intrakraniálními germinomy, opět klesající po dosažení remise onemocnění [20].
- Polysialová kyselina – molekula adheze neurálních buněk (PSA-NCAM). Důležitá ve vývoji neuronů a v synaptogenezi, přítomná i ve zralém mozku, kde si udržuje schopnost morfologické reorganizace. Byla studována u pacientů s meduloblastomem, kde nebyla vůbec detekována u kontrolní skupiny, naopak signifikantně vyšší hladiny byly detekovány u pacientů refrakterních na léčbu nebo u pacientů s relapsem [5].

Několik studií proteomu mozkomíšního moku přineslo zajímavé zjištění ohledně možných tzv. negativních biomarkerů nádorů CNS u dětí. Na rozdíl od obecného názoru, že hladina potenciálního biomarkeru by měla být v případě onemocnění zvýšená, jelikož bývá produktem samotného tumoru, je hladina těchto negativních markerů naopak u nemocných dětí snížená. Vztah těchto negativních biomarkerů k nádorové biologii není tak přímý a je více komplexní, ale několik studií prokázalo jejich užitečnost:

- Beta-trace protein – jinak též prostaglandin D2 syntáza. S koncentrací 9–25 mg/l jde o jeden z nejvíce zastoupených proteinů v mozkomíšním moku za fyziologických okolností, snížení hladiny u pacientů s meduloblastomem zřejmě v reakci hostitele na přítomnost nádorového onemocnění [21].
- VV-hemorfin-7, LVV-hemorfin-7 – peptidy derivované z menších fragmentů hemoglobinu specifické pro CNS. Jejich přítomnost v pooperačním mozkomíšním moku u dětí s tumorem zadní jámy indikuje horší prognózu [22].
- Tau protein a beta amyloid – markery neurodegenerace. Tau protein je nezbytný pro stabilitu mikrotubulů v axonech. Elevace tau proteinu u pacientů s meduloblastomem a dalšími nádory CNS, ale také u pacientů s hydrocefalem nebo s těžkými infekcemi CNS jako nespecifický marker axonálního poškození [23].

Akutní lymfoblastická leukémie v dětském věku

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) patří mezi nejčastější maligní onemocnění dětského věku s nejvyšší incidencí mezi 1.–5. rokem života [24]. V současnosti lze toto onemocnění považovat za potenciálně vyléčitelné hlavně díky moderní léčbě stratifikované dle rizika na základě cytogenetických, molekulárních a imunofenotypických vlastností u jednotlivých pacientů [25]. Přesto se relaps v oblasti CNS vyskytuje u 3–8 % dětí s ALL. Navíc pacienti s potvrzenou leukémií CNS mají tendenci k horšímu výsledku léčby než CNS negativní pacienti [26].

Leukémie CNS je způsobená infiltrací leukemických blastů do prostředí CNS, přičemž přesný mechanizmus vstupu leukemických

prolékaře.cz | 10.11.2026

buněk a jejich následné přežití v prostředí CNS nejsou zatím úplně objasněny. Diagnóza je primárně založená na cytologickém vyšetření mozkomíšního moku, případně na klinické manifestaci nebo na základě radiologických zobrazovacích metod. Senzitivita těchto vyšetření však může být u některých pacientů nedostatečná a jasný prediktor budoucího relapsu CNS zatím není k dispozici. Většina relapsů CNS se také vyskytuje u dětí původně CNS negativních a bez rizikových faktorů. Vzhledem k těmto faktům je intenzivní cílená léčba kompartmentu CNS v různé míře aplikována u všech dětí s ALL, což se pojí také s vyšším výskytem vážných nežádoucích účinků intratekální léčby [27]. Spolehlivý biomarker jasně identifikující postižení CNS by mohl napomoct více stratifikovat tuto cílenou léčbu směrem k rizikovým pacientům.

Mezi prvními zkoumanými biomarkery byly inzulinu podobný růstový faktor a jeho vázající proteiny 2 a 3 (IGFBP-2 a IGFBP-3). Hladina IGFBP-3 byla signifikantně zvýšená u pěti ze šesti dětí s ALL a s mikroskopicky detekovatelnými maligními buňkami v mozkomíšním moku při stanovení diagnózy s následnou normalizací po chemoterapii [17].

Dalším zkoumaným potenciálním prediktivním biomarkerem relapsu v CNS u dětských onkologických pacientů s diagnózou ALL byl osteopontin. Jeho hladina v likvoru u dětí léčených nebo sledovaných pro ALL byla signifikantně vyšší již průměrně 58 dnů před diagnostikovaným relapsem v CNS s následným poklesem po dosažení remise [28].

Zavedení kapalinové chromatografie – tandemové hmotnostní spektrometrie (LC-MS/MS) znamenalo výrazný pokrok na poli proteomických studií. V nich se vědci nově zaměřili spíše na stanovení kompletního proteomického profilu místo zkoumání jen jednotlivých proteinů.

Guo et al ve své studii analyzovali proteom likvoru u šesti dětí s ALL a s postižením CNS ve srovnání se šesti kontrolami (děti hospitalizované pro podezření na encefalitidu, u kterých následné vyšetření mozkomíšního moku neprokázalo patologii). Identifikovali 455 non-redundantních proteinů, z nichž 51 bylo statisticky signifikantně rozdílně exprimovaných mezi sledovanými skupinami pacientů. Nejčastěji se tyto proteiny podílejí na degranulaci trombocytů, regulaci imunity, buněčném růstu a vývoji CNS. Pro lepší pochopení vzájemných interakcí mezi těmito proteiny provedli autoři protein-protein interakční analýzu, pomocí které identifikovali dvě rozdílné skupiny. Skupina 1 zahrnující sedm proteinů (tkáňový inhibitor metaloproteinázy 1 [TIMP1], galektin-3 vázající protein [LGALS3BP], alfa-2-makroglobulin [A2M], alfa 2-HS glykoprotein [AHSG], fibronektin 1 [FN1], histidin-bohatý glykoprotein [HRG] a inter-alfa-trypsin inhibitor heavy chain family member 4 [ITIH4]) souvisí s nádorovými onemocněními. Skupina 2 zahrnuje tři proteiny (faktor komplementu 1 – CF I, komplement C2 a složka komplementu C4A) související s imunitním systémem a zejména aktivitou komplementu. Tyto proteiny by jednak mohly pomoci při objasnění biologických procesů spojených s infiltrací CNS leukemickými buňkami, jednak by mohly sloužit jako potenciální biomarkery CNS postižení. Nicméně ve studii chybí srovnání pacientů s ALL s a bez postižení CNS [27].

Obdobnou studii pak publikovali Fei Mo et al. Ve své studii se zaměřili na srovnání proteomického profilu u šesti dětí s ALL a postižením CNS před léčbou a po indukční léčbě chemoterapií. Z celkem 428 identifikovaných proteinů u 10 z nich došlo ke statisticky signifikantní změně po indukci. Hladina sedmi proteinů (složka komplementu C4A, histidin-bohatý glykoprotein, apolipoprotein A1, kallikrein příbuzná peptidáza 6, karnosin dipeptidáza 1, komplementový faktor H, alfa-2-makroglobulin) výrazně stoupla, zatímco u dalších tří (apolipoprotein D, osteonectin a WAP, follistatin/kazal, imunoglobulin, Kunitzovu a netrin doménu obsahující protein 2) došlo k významnému snížení hladiny v průběhu léčby. Biologická role těchto proteinů je různá, některé hrají zásadní roli při tumorigenezi a vývoji ALL [26].

V průběhu léčby se dětští pacienti potýkají také s četnými komplikacemi. Mezi nejzávažnější patří ty postihující CNS, jako jsou trombóza mozkových cév, hlavně v souvislosti s podáním asparaginázy nebo vysoce dávkovaného metotrexátu, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) či pokles neurokognitivních funkcí, které často vedou ke snížení kvality života v následných letech. Několik studií prokázalo změny v expresi vybraných proteinů v mozkomíšním moku v průběhu léčby u jednotlivých pacientů. Tyto změny v proteomu likvoru by mohly pomoci identifikovat pacienty s vyšším rizikem komplikací CNS [29,30].

Závěr

Výsledky zabývající se studiem proteinů v likvoru u dětských onkologických pacientů jsou velmi slibné, stále však zůstává řada neznámých a začlenění jednotlivých markerů do běžné klinické praxe je spíše výjimkou. Studium proteinů nám však odkrývá informace nejen o vlastním nádorovém procesu, ale i o jeho interakcích s okolní tkání, o tvorbě jeho vlastního mikroprostředí. Integrace těchto poznatků s komplementárními genomickými, epigenomickými a transkriptomickými daty pak dokresluje obraz tzv. liquid biopsy a vytváří komplexní molekulárně-genetický profil nádoru a jeho prostředí. Se znalostmi biologických procesů tak můžeme terapeuticky zasáhnout tzv. personalizovanou léčbou, která je obrovskou výzvou v celé dětské onkologii.

Finanční podpora

Tento projekt a publikace byly podpořeny z fondu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity pro juniorského výzkumníka MUDr. Danicu Zapletalovou, Ph.D., a MUDr. Pavlínu Danhofer, Ph.D. (Číslo projektu: 2745 – ROZV/28/LF/2019).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Dušková J, Sobek O. Assisting the neurologist in diagnosis of CNS malignancies – current possibilities and limits of cerebrospinal fluid cytology and immunocytochemistry. Brain Behav 2017; 7(10): e00805. doi: 10.1002/brb3.805.

2. Tsangaris GT, Anagnostopoulos AK. Pediatric brain tumors: update of proteome-based studies. J Proteomics 2018; 188: 41–45. doi: 10.1016/j.jprot.2018.02.016.

3. Veenstra TD, Conrads TP, Hood BL et al. Biomarkers: mining the biofluid proteome. Mol Cell Proteomics 2005; 4(4): 409–418. doi: 10.1074/mcp.M500006-MCP200.

4. Waybright T, Avellino AM, Ellenbogen RG et al. Characterization of the human ventricular cerebrospinal fluid proteome obtained from hydrocephalic patients. J Proteomics 2010; 73(6): 1156–1162. doi: 10.1016/j.jprot.2010.02.004.

5. Samuel N, Remke M, Rutka JT et al. Proteomic analyses of CSF aimed at biomarker development for pediatric brain tumors. J Neurooncol 2014; 118(2): 225–238. doi: 10.1007/s11060-014-1432-3.

6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol (Berl) 2016; 131(6): 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.

7. Bonner ER, Bornhorst M, Packer RJ et al. Liquid biopsy for pediatric central nervous system tumors. Npj Precis Oncol 2018; 2(1): 29. doi: 10.1038/s41698-018-0072-z.

8. Nishizaki T, Kajiwara K, Adachi N et al. Detection of craniospinal dissemination of intracranial germ cell tumours based on serum and cerebrospinal fluid levels of tumour markers. J Clin Neurosci 2001; 8(1): 27–30. doi: 10.1054/jocn.2000.0750.

9. Seregni E, Massimino M, Molteni SN et al. Serum and cerebrospinal fluid human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in intracranial germ cell tumors. Int J Biol Markers 2002; 17(2): 112–118. doi: 10.1177/172460080201700206.

10. Spreafico F, Bongarzone I, Pizzamiglio S et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from children with

proLékaře.cz | 10.11.2026

central nervous system tumors identifies candidate proteins relating to tumor metastatic spread. Oncotarget 2017; 8(28): 46177–46190. doi: 10.18632/oncotarget.17579.
11. Whitin JC, Jang T, Merchant M et al. Alterations in cerebrospinal fluid proteins in a presymptomatic primary glioma model. PLoS ONE 2012; 7(11): e49724. doi: 10.1371/journal.pone.0049724.
12. Khwaja FW, Nolen JD, Mendrinos SE et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid discriminates malignant and nonmalignant disease of the central nervous system and identifies specific protein markers. Proteomics 2006; 6(23): 6277–6287. doi: 10.1002/pmic.200600135.
13. Zheng L, Zhang Y, Hao S et al. A proteomic clock for malignant gliomas: the role of the environment in tumorigenesis at the presymptomatic stage. PLoS ONE 2019; 14(10): e0223558. doi: 10.1371/journal.pone.0223558.
14. Neglia JP, Robison LL, Stovall M et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. JNCI J Natl Cancer Inst 2006; 98(21): 1528–1537. doi: 10.1093/jnci/djj411.
15. Anagnostopoulos AK, Papathanassiou C, Karamolegou K et al. Proteomic studies of pediatric medulloblastoma tumors with 17p deletion. J Proteome Res 2015; 14(2): 1076–1088. doi: 10.1021/pr501219f.
16. Saratsis AM, Yadavilli S, Magge S et al. Insights into pediatric diffuse intrinsic pontine glioma through proteomic analysis of cerebrospinal fluid. Neuro-Oncol 2012; 14(5): 547–560. doi: 10.1093/neuonc/nos067.
17. Müller HL, Oh Y, Gargosky SE et al. Concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3), IGF, and IGFBP-3 protease activity in cerebrospinal fluid of children with leukemia, central nervous system tumor, or meningitis. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77(5): 1113–1119. doi: 10.1210/jcem.77.5.7521338.
18. Müller HL, Oh Y, Lehrnbecher T et al. Insulin-like growth factor-binding protein-2 concentrations in cerebrospinal fluid and serum of children with malignant solid tumors or acute leukemia. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(2): 428–434. doi: 10.1210/jcem.79.2.7519190.
19. Kao CL, Chiou SH, Ho DM et al. Elevation of plasma and cerebrospinal fluid osteopontin levels in patients with atypical teratoid/rhabdoid tumor. Am J Clin Pathol 2005; 123(2): 297–304. doi: 10.1309/0FTKBKVNK4T5P1L1.
20. Watanabe S, Aihara Y, Kikuno A et al. A Highly sensitive and specific chemiluminescent enzyme immunoassay for placental alkaline phosphatase in the cerebrospinal fluid of patients with intracranial germinomas. Pediatr Neurosurg 2012; 48(3): 141–145. doi: 10.1159/000345632.
21. Rajagopal MU, Hathout Y, MacDonald TJ et al. Proteomic profiling of cerebrospinal fluid identifies prostaglandin D2 synthase as a putative biomarker for pediatric medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study. Proteomics 2011; 11(5): 935–943. doi: 10.1002/pmic.201000198.
22. Desiderio C, D'Angelo L, Rossetti DV et al. Cerebrospinal fluid top-down proteomics evidenced the potential biomarker role of LVV- and VV-hemorphin-7 in posterior cranial fossa pediatric brain tumors. Proteomics 2012; 12(13): 2158–2166. doi: 10.1002/pmic.201100499.
23. de Bont JM, Vanderstichele H, Reddingius RE et al. Increased total-Tau levels in cerebrospinal fluid of pediatric hydrocephalus and brain tumor patients. Eur J Paediatr Neurol 2008; 12(4): 334–341. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.09.007.
24. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. Haematologica 2013; 98(11): 1702–1710. doi: 10.3324/haematol.2012.080432.
25. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 2015; 373(16): 1541–1552. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
26. Mo F, Ma X, Liu X et al. Altered CSF Proteomic profiling of paediatric acute lymphocytic leukemia patients with CNS infiltration. J Oncol 2019; 2019: 2019:3283629. doi: 10.1155/2019/3283629.
27. Zhou F, Wen Y, Jin R et al. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer Metastasis Rev 2019; 38(4): 657–671. doi: 10.1007/s10555-019-09827-z.
28. Incesoy-Özdemir S, Sahin G, Bozkurt C et al. The relationship between cerebrospinal fluid osteopontin level and central nervous system involvement in childhood acute leukemia. Turk J Pediatr 2013; 55(1): 42–49.
29. Priola GM, Foster MW, Deal AM et al. Cerebrospinal fluid proteomics in children during induction for acute lymphoblastic leukemia: a pilot study: CSF Proteomics in ALL. Pediatr Blood Cancer 2015; 62(7): 1190–1194. doi: 10.1002/pbc.25420.
30. Protas P, Holownia A, Muszynska-Roslan K et al. Cerebrospinal fluid IL-6, TNF-α and MCP-1 in children with acute lymphoblastic leukaemia during chemotherapy. Neuropediatrics 2011; 42(06): 254–256. doi: 10.1055/s-0031-1295477.

