

ABSTRAKT

Myelodysplastický syndrom (MDS) je heterogenní skupina onemocnění charakterizována klonální poruchou krvetvorby s rizikem transformace do akutní myeloidní leukémie (AML). Na základě vyšetření krevního obrazu, kostní dřeně a cytogenetiky je podle mezinárodních prognostických skórovacích systémů určováno riziko transformace do AML. Přesné určení rizika je klíčové pro zvolení správné léčby.

Cílem této práce byla identifikace molekulárních markerů pro včasnou detekci progresu onemocnění. Pomocí cDNA čipů a sekvenování nové generace byly analyzovány dlouhé nekódující RNA (lncRNA) a rekurentně mutované geny v buňkách kostní dřeně. Zároveň bylo naším cílem popsání signálních drah, které se podílí na progresi onemocnění, a vysvětlení, jak dané biomarkery k progresi přispívají.

V transkriptomové studii jsme identifikovali 4 kandidátní lncRNA, které by mohly sloužit jako prognostické biomarkery horšího průběhu MDS, a to *H19*, *WT1-AS*, *TCL6* a *LEF1-AS1*. Na základě několika statistických přístupů jsme prokázali, že hladina transkriptu *H19* může sloužit jako velmi silný nezávislý prognostický marker. Navíc naše data ukázala, že progresu je doprovázena poruchou transkripční regulace imprintovaného lokusu *H19/IGF2* a miR-675, která přímo reguluje *H19* a hraje významnou roli v tumorigenezi.

V genomické studii zaměřené na pacienty s nižším rizikem jsme pomocí univariantní analýzy identifikovali mutované geny *RUNX1*, *SETBP1*, *STAG2*, *TP53* a *U2AF1* jako geny se signifikantním vlivem na délku přežití bez progresu. V multivariantní analýze byl mutovaný gen *RUNX1* určen jako nejsilnější prediktivní marker časně progresu. Ukázali jsme, jak inkorporace mutačního statusu genu *RUNX1* do Revidovaného mezinárodního prognostického skórovacího systému může zlepšit stratifikaci pacientů. Popsali jsme asociaci tohoto genu s dráhou odpovědi na DNA poškození (DDR) a buněčnou senescencí, a že ztráta jeho funkce způsobená mutací vede k překonání buňku chránící bariéry a k progresi onemocnění. Deregulace dráhy DDR a buněčné senescence u pacientů s mutací v genu *RUNX1* byla pozorována i na funkční úrovni sledováním exprese proteinu γ H2AX a aktivity β -galaktosidázy asociované se senescencí.

Identifikovali jsme geny, které, ať mutované nebo s deregulovanou expresí, mohou být využity jako prediktivní markery progresu MDS. Tyto poznatky mohou přispět k včasné identifikaci pacientů v riziku progresu onemocnění a vést k zahájení optimální léčby. Zároveň jsme popsali buněčné procesy asociované s danými biomarkery a navrhli jejich možné zapojení v patogenezi onemocnění.