

# Abstrakt

Diamondova-Blackfanova anémie (DBA) je vzácný vrozený syndrom, jehož hlavními příznaky jsou normochromní makrocytická anémie a retikulocytopenie (selektivní deficiencie erythroidních prekurzorů). Přibližně polovina pacientů vykazuje další somatické anomálie a zpomalený růst. Terapie je symptomatická, ve většině případů jsou podávány kortikosteroidy.

Na počátku této práce byly známy jen dva geny kauzální pro DBA, a sice geny kódující ribosomální proteiny (RP) S19 a S24, a jejich mutace byly nalezeny u čtvrtiny pacient s DBA. Cíli mého výzkumu bylo popsat důsledky těchto kauzálních mutací na úrovni buňky a najít další kauzální geny.

Doposud byla u více než poloviny pacientů nalezena mutace v jednom z devíti genů kódujících ribosomální proteiny, včetně RPS17, RPL11 a RPL5, které jsou předmětem této disertační práce. Dále jsme studovali význam jedné vzácné sekvenční varianty neribosomálního proteinu, který se účastní biogeneze ribosomů, protein arginin methyltransferasy 3 (PRMT3). Varianta PRMT3 nalezená u jednoho z našich DBA pacientů nebyla plně funkční, ale její kauzální roli pro DBA jsme nepotvrdili. Naše poznatky přispěly k rozšíření spektra známých genů kauzálních pro DBA a podpořily hypotézu, že mechanismus patogeneze tohoto onemocnění spočívá v ribosomálním defektu.

## Klíčová slova

Diamondova-Blackfanova anémie, kongenitální anémie, ribozomopatie, ribozomální protein, biogeneze ribozomu, protein arginin metyltransferáza, RPS17, RPL5, RPL11, PRMT3