

## Abstract (Czech version)

V posledních letech byla vynaložena velká snaha o lepší pochopení molekulárních změn v buňkách a v prostředí kostní dřeně, které přispívají k rozvoji a progresi myelodysplastického syndromu (MDS) do akutní myeloidní leukémie (AML). Aberantní hematopoetické kmenové buňky v MDS často vykazují nárůst dvojitých zlomů DNA, genomovou nestabilitu s běžnou ztrátou nebo přestavbou chromozomů a neúčinnou odpověď na poškození DNA. Navíc může být mikroprostředí kostní dřeně více prozánětlivé.

Pokusili jsme se lépe porozumět příspěvku mikroprostředí kostní dřeně při progresi MDS. Analyzovali jsme expresní profily cytokinů v mikroprostředí kostní dřeně u všech stadií MDS/AML a našli jsme několik prozánětlivých cytokinů, jejichž hladiny se zvyšují s progresí onemocnění. Opakovaně jsme odebírali vzorky kostní dřeně od MDS pacientů v průběhu léčby 5-azacytidinem a podařilo se nám stanovit změny v cytokinovém prostředí v průběhu progresi onemocnění.

Dále jsme se zaměřili na identifikaci kandidátních markerů pro zlepšení prognózy MDS. Zaměřili jsme se na přirozeně se vyskytující polymorfismus genu NAD (P) H dehydrogenázy (chinonu 1) (NQO1\*2), který snižuje schopnost redukovat oxidační stres. Zjistili jsme, že pacienti s genotypem NQO1\*2 se zhoršují rychleji a mají kratší celkovou dobu přežití, což bylo zvláště patrné u MDS pacientů s nízkým rizikem progresi do AML a normálním karyotypem. Navíc byl genotyp NQO1\*2 spojený s vyšší citlivostí na zvýšené hladiny feritinu. Navrhujeme tedy použití polymorfismu v NQO1\*2 jako prognostického markeru.

Navíc jsme zjistili u skupiny MDS pacientů léčených lenalidomidem, že kombinace lenalidomidu a prednisonu a/nebo erytropoetinu má pozitivní dopad na relapsované a refrakterní pacienty s MDS del(5q).

Dále jsme se zaměřili na charakterizaci virtuálních paměťových (VM) CD8<sup>+</sup> T-buněk. Snížení této populace bylo nedávno zjištěno u chronické myeloidní leukémie. Je tedy možné, že VM T-buňky mohou hrát také roli v patologii MDS. Zjistili jsme, že vývoj VM T-buněk je determinován autoreaktivitou jejich T-buněčného receptoru. Porovnáním expresních profilů pravých paměťových T-buněk a VM T-buněk jsme zjistili, že VM T-buňky získávají částečný paměťový program. To však neznamená, že jsou účinnější při indukci autoimunity v porovnání s naivními buňkami se stejným T-buněčným receptorem. Předpokládáme tedy, že tvorba VM T-buněk z vysoce autoreaktivních T-buněk by mohla fungovat jako nový mechanismus autotolerance.

Nakonec jsme porovnali poznatky o různých podskupinách paměťových T-buněk, které vznikly bez předchozího kontaktu s antigenem a dospěli jsme k závěru, že VM T-buňky a paměťové T-buňky vzniklé díky lymfopenii pravděpodobně představují jednu podskupinu antigen-nezkušených paměťových T-buněk. Navrhujeme pro ně souhrnný název "homeostatické paměťové T-buňky".