

## Abstrakt

Diamondova-Blackfanova anémie (DBA) je vzácné vrozené onemocnění kostní dřeně, které je charakterizováno poruchami ve vývoji erytrocytů a bývá doprovázena širokou škálou jiných defektů. Je způsobena mutací v některém z genů ribozomálních proteinů, ve čtvrtině všech případů se jedná o gen *RPS19*. Mechanismus vzniku patologie této nemoci není dosud přesně znám. Pro lepší porozumění vztahu genotypu a fenotypu u DBA byl vytvořen myší model s homozygotní mutací vysoce konzervovaného argininu 67 ( $Rps19^{R67\Delta/R67\Delta}$ ).

Myší model s touto mutací vykazuje mnoho fenotypových příznaků odpovídajících těm, kterými trpí pacienti s DBA. V této diplomové práci se zaměřujeme na charakterizaci hematopoetických a erythropoetických vlastností tohoto myšího modelu. Prokázali jsme, že myši trpí anémií a k poruchám erythropoézy dochází ve stádiu proerytoblastů. V hematopoéze jsme pozorovali změny již od stádia multipotentních progenitorů.

Role proteinu p53 v patogenezi DBA je již dlouho známá. Pracovali jsme proto i s modelem  $Rps19^{R67\Delta/R67\Delta}Trp53^{-/-}$ , na kterém jsme pozorovali záchranu fenotypu. Erythropoéza ani hematopoéza nebyla u tohoto myšího modelu narušena. Pomocí transkriptomické analýzy jsme prokázali, že u  $Rps19^{R67\Delta/R67\Delta}$  myši dochází ke zvýšené expresi několika genů, které jsou všechny součástí p53 signální dráhy, zatímco u  $Rps19^{R67\Delta/R67\Delta}Trp53^{-/-}$  myši nedochází ke zvýšené expresi těchto genů. Toto pozorování potvrzuje důležitost p53 signální dráhy v patogenezi DBA.

## Klíčová slova

Diamondova-Blackfanova anémie, *Rps19*, *Trp53*, myší model, erythropoéza, hematopoéza, RNA sekvenování