

## Abstrakt

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje heterogenní skupinu klonálních chorob hemopoetické kmenové buňky charakterizovaných inefektivní hemopoézou, periferní cypopenií, morfológickou dysplazií a nebezpečím transformace do akutní myeloidní leukemie (AML). Jde o jedno z nejčastějších hematologických závažných onemocnění u nemocných starších 60 let. Jeho incidence stále stoupá. Terapie myelodysplastického syndromu je dosud relativně svízelná. Mimo transplantaci periferních kmenových buněk není v současné době k dispozici léčba vedoucí ke kompletní dlouhodobé remisi onemocnění. Transplantace ale pro většinou vyšší věk nemocných může být nabídnuta jen velmi malému procentu nemocných. Proto hledání nových terapeutických možností je zásadní. Do recentního zavedení dvou nových terapeutických modalit byla situace v léčbě nemocných s myelodysplastickým syndromem frustrující. Nové terapeutické přístupy jsou představovány imunomodulační léčbou representovanou preparátem lenalidomidem a epigenetickou terapií neboli demetylační léčbou representovanou preparátem 5- azacitidinem (azacitidin). Oba tyto nové léky mají významně vyšší efekt než dosud používaná léčba. Mechanismus jejich účinku však není ještě zcela objasněn. Proto jsem se rozhodla při zavádění této léčby u nás iniciovat několik výzkumných záměrů. Cílem těchto záměrů bylo sledovat změny určitých procesů a faktorů před terapií a v průběhu terapie, které by mohly pomoci v odpovědi na otázky týkající se mechanismu účinku výše uvedených preparátů ve vztahu k patogenezi onemocnění. U imunomodulační terapie jsme studovali změny exprese důležitých transkripčních faktorů účastnících se hemopoézy, změny exprese určitých cytokinů a dalších faktorů, které mohou hrát roli v patogenezi onemocnění. Dále jsme analyzovali expresní genové profily a změny některých mikroRNA před a v průběhu terapie. Identifikovali jsme tak možné hráče v patogenezi onemocnění a citlivosti na léčbu. Potvrdili jsme kruciální roli cereblonu v citlivosti pacientů s MDS s delecí dlouhého raménka 5. chromosomu na lenalidomid. U epigenetické terapie jsme nejdříve analyzovali odpověď na terapii na větším souboru nemocných. Sledovali jsme vliv azacitidinu na expresi stěžejního diferenciačního faktoru myeloidní řady PU.1. Zjistili jsme, že *PU.1* patří mezi geny, jehož exprese je u významné části pacientů s MDS s vyšším rizikem potlačena pravděpodobně vlivem metylace DNA v jeho regulační oblasti URE. Hladina PU.1 v progenitorech pacientů s MDS významně souvisí s odpovědí těchto pacientů na léčbu azacitidinem. Azacitidin je schopen demetylovat DNA v oblasti URE. Tyto procesy vedou ke zvýšení exprese *PU.1* a k projevům iniciace myeloidní

diferenciace. Zabýváme se též možnou kooperací azacitidinu s růstovými faktory myeloidní řady v terapii porušené myeloidní diferenciace u nemocných s MDS.