

ABSTRAKT:

Myelodysplastický syndrom (MDS) je heterogenní skupina klonálních hematopoietických onemocnění s neefektivní hematopoézou. Je charakterizován morfologickou dysplázií, periferní cytopenií postihující jednu či více vývojových buněčných linií a zvýšeným rizikem transformace do akutní myeloidní leukemie (AML). Časné fáze MDS se dají považovat za premaligní onemocnění. Patogeneze MDS nebyla doposud dostatečně vysvětlena, ale s rozvojem molekulárně genetických a cytogenetických metod dochází postupně k objasňování vzniku a vývoje choroby.

Vedle cytogenetických změn, které jsou součástí používaného prognostického systému (IPSS-R), se do popředí dostávají také somatické mutace nacházející se v různých genech. V klinické praxi však nejsou zatím rutinně používány. Jeden z cílů této práce bylo sledování mutací v genu *TP53* u pacientů s nízkým rizikem MDS, kteří mají obecně dobrou prognózu a u kterých tato zjištění mají zvláště relevantní prognostický význam. Vyšetřili jsme celkem 154 pacientů s nízkým rizikem MDS a u 13% z nich jsme detekovali mutaci. Po rozdělení pacientů podle přítomnosti *del(5q)* jsme zjistili signifikantní rozdíly v zastoupení mutací. U 23,6% pacientů s delecí byla zachycena mutace na rozdíl od 3,8% pacientů bez delece. Multivariantní analýzou jsme zjistili, že mutace v genu *TP53* (HR 3,7) je nejsilnější prognostický faktor pro celkové přežití (OS), tak i pro přežití bez progresu (PFS). Dále jsme zjistili, že malé *TP53*-mutované subklony nemají stejný nepříznivý prognostický dopad na OS a PFS u pacientů s nižším rizikem MDS, tak jako klony s vysokou mutační zátěží. Byla zjištěna korelace ve velikosti mutovaného klonu mezi buňkami izolovanými z periferní krve a kostní dřeně. Na základě zjištěných výsledků se domníváme, že by mělo být určování mutací v genu *TP53* u pacientů s nízkým rizikem MDS prováděno rutinně v době stanovení diagnózy, v průběhu choroby, a před zahájením léčby.

Hypometylační terapie pomocí azacitidinu (AZA) se v současné době používá v léčbě pacientů s pokročilými formami MDS, kteří nejsou indikováni k transplantaci krvetvorných buněk. Na léčbu AZA pozitivně reaguje pouze polovina pacientů a klinický stav pacientů po selhání léčby AZA je velmi špatný. Proto jsme se zaměřili na identifikaci markerů, které by mohly predikovat léčebnou odpověď na AZA. Identifikovali jsme zvýšenou expresi několika ribozomálních genů u pacientů bez odpovědi před zahájením léčby AZA, což pravděpodobně odráželo intenzivní proteosyntézu v proliferativních/neoplastických buňkách. Předpokládáme, že selhání léčby je výsledkem vysoké míry proliferace a pokročilého stavu onemocnění, který nelze hypometylační léčbou již zvrátit.

Jednonukleotidové polymorfismy (SNPs) v sekvenci DNA jsou nejvíce rozšířené polymorfismy v genomu člověka a mohou sloužit k odhalování genetických predispozic k onemocněním v rámci asociačních studií. Pokusili jsme se najít SNPs, které by s MDS souvisely ať již přímo nebo by byly ve vazebné nerovnováze se skutečnou kauzální alelou. Nalezli jsme devět bodových polymorfismů, které souvisely s MDS fenotypem. Z toho tři SNPs jsou lokalizovány v DNA reparačních genech (*LIG1*, *RAD52*, *MSH3*) a jeden SNP v genu, který chrání buňky před oxidačním poškozením (*GPX3*). Dále byly identifikovány dva SNPs (*ROS1*, *STK6*), jejichž genotyp byl asociován s celkovým přežitím pacientů. Domníváme se, že tyto geny by se mohly podílet na vzniku MDS.

Výsledky předkládané disertační práce poskytují další informace o molekulárním pozadí MDS a možných mechanismech vedoucích ke vzniku či progresi onemocnění a jsou také podkladem pro další studie zaměřené na aplikaci těchto nálezů do klinické praxe.

Klíčová slova: Myelodysplastický syndrom; mutace v genu *TP53*; hypometylační léčba; asociační studie; jednonukleotidové polymorfismy