

TISKOVÁ ZPRÁVA

Na řešení projektu se podílela tři pracoviště základního výzkumu a 6 pracovišť aplikovaného a klinického výzkumu. Výzkum zahrnoval 5 hlavních oblastí a v každé z nich byly dosaženy mezinárodně kompetitivní výsledky těžící z propojení a návaznosti základního a aplikovaného výzkumu s přenosem nových poznatků do klinické praxe. **I.** Na myších modelech byly odhaleny nové aspekty regulace krvetvorby a angiogeneze (myší model s vyrušeným transkripčním faktorem HIF-1 α) a byly popsány genetické a buněčné události vedoucí ke vzniku agresivní akutní myeloidní leukémie (AML; myší model s kondicionálním onkogenním chromatin-remodelujícím faktorem MLL). Několik nových signálních molekul, které se podílejí na angiogenezi a leukemogenezi u myších modelů bylo následně studováno na bioptickém materiálu pacientů a některé z nich by se mohly stát novými diagnostickými a prognostickými faktory u akutních leukemií (AL). Nově zavedená metoda arrayCGH a detekce molekulárních markerů nám pomohly prognosticky stratifikovat nemocné s AML. Analýza souboru 1516 nemocných s AML přispěla k upřesnění naší léčebné strategie a získané poznatky byly využity i při přípravě léčebné strategie CELG (Central and Eastern European Leukaemia Group) pro léčbu AML. **II.** Při studiu faktorů proliferace a přežití a/nebo apoptózy u chronických leukemií a lymfomů jsme potvrdili význam *in vitro* testování senzitivity k inhibitorům tyrosinových kináz (TKI) u nemocných s chronickou myeloidní leukemií (CML) při selhání léčby TKI a prokázali jsme, že funkční vyšetření aktivity Crkl a Src kináz umožňuje individualizaci terapie. Poukázali jsme na význam specifických imunitních změn indukovaných interferonem α , které formují unikátní cytokinový profil u CML. Prioritně jsme popsali prognostický význam zisku genetického materiálu na chromosomu 1q u nemocných v relapsu či progresi mnohočetného myelomu (MM). U nemocných s NHL jsme odhalili chromosomové přestavby, které hrají významnou roli v jejich patogeneze. Ukázali jsme, že vysoká exprese genu hTERT statisticky signifikantně koreluje s nemutovaným stavem IgV_H. Zjistili jsme nepříznivý dopad zmožení krátkých ramen chromosomu 2 na dobu přežití nemocných s CLL. Prokázali jsme, že PET/CT pomocí měření SUV_{max} dokáže u nemocných s CLL/SLL odhalit transformaci choroby do agresivního lymfomu (Richterova transformace). **III.** Popsali jsme nové mechanismy vzniku hemolytické anémie, sideroblastické anémie či inefektivní erytropoézy. Popisem první lidské mutace v genu pro transmembránový transportér iontů železa DMT1 jsme iniciovali analýzy poruch erytropoézy, které vznikají na základě vrozeného defektu v homeostáze železa. Ukázali jsme, že porucha DMT1 proteinu vede k novému typu inefektivní erytropoézy doprovázenému přetížením železem. U Diamondovy-Blackfanovy anémie (DBA) jsme popsali několik mutací ribozomálních proteinů malé i velké ribosomální podjednotky a charakterizovali jsme patogenetický mechanismus vlivu těchto mutací ribozomálních proteinů na proces erytropoézy. Podíleli jsme se na identifikaci klíčových mRNA, jejichž translace je redukována DBA mutacemi ribosomálních proteinů. **IV.** Při studiu vlastností kmenových buněk jsme charakterizovali molekulární mechanismy, které jsou zodpovědné za nefunkčnost G1 kontrolního bodu buněčného cyklu v odpovědi na poškozenou DNA u pluripotentních kmenových buněk. Ukázali jsme, že modulace buněčného cyklu nádorových kmenových buněk pomocí Cdk inhibitorů může sloužit jako účinný nástroj k jejich eradikaci a může vést k zefektivnění nádorové terapie. Hodnocením vztahu mezi variabilitou tzv. „nonHLA“ polymorfismů a výskytem GvHD, resp. úspěšností alogenních TKB jsme prokázali souvislosti variant genu pro interleukin-6 s výskytem akutní GVHD a celkovým přežíváním po transplantaci u příbuzenských TKB nebo polymorfismu genu pro adresin MAdCAM-1 s chronickou GVHD. **V.** Na myším modelu jsme nově odhalili, jak faktory mikroprostředí ovlivňují progresi AL. Přispěli jsme k poznání etiopatogeneze MM a přinesli jsme nové informace o těch faktorech mikroprostředí, které mají zásadní prognostický význam pro

progresi a léčebnou odpověď.

Závěr: V rámci řešení VVZ jsme publikovali 191 publikací (**z toho 108 v časopisech s IF, s kumulativním IF 324,906**). Došlo k posílení hematologické vědecko-výzkumné základny na LF UP v Olomouci, s akcentem na výchovu doktorandů a na rozvoj mezinárodní spolupráce. Řešení VVZ umožnilo vybudování týmu s potenciálem excelence v hematologickém výzkumu a léčbě i v budoucnu.