

Abstrakt

Chronická myeloidní leukemie je klonální onemocnění krvetvorby, pro které je charakteristický fúzní gen BCR-ABL1. Ačkoli léčba tyrosinkinázovými inhibitory (TKI) dosáhla zásadního zlepšení přežívání pacientů, u 20-30 % dochází k rozvoji rezistence. Jednou z hlavních příčin selhání léčby jsou mutace v kinázové doméně (KD) BCR-ABL1. Cílem této práce bylo objasnit molekulární mechanismy vzniku rezistence a mutageneze u CML s využitím *in vitro* modelu CML. Hlavní část této práce byla věnována identifikaci genů reagujících na poškození DNA a zodpovědných za reparaci DNA, které by mohly hrát roli v procesu mutageneze BCR-ABL1. Metodou RT² Profiler PCR Arrays jsme ze skupiny vybraných genů odpovídajících na poškození DNA a jejich oprav identifikovali geny XRCC6 a PARP1, jejichž genová exprese se signifikantně a specificky snižovala v průběhu mutageneze KD BCR-ABL1. Produkty těchto genů se účastní oprav dvouřetězcových zlomů cestou nehomologního spojování konců (NHEJ). Při studiu mutageneze KD BCR-ABL1 jsme dále zjistili, že klony, které mutace vyvinuly, nevykazovaly na začátku kultivace zvýšenou expresi BCR-ABL1 oproti klonům, které mutace nevyvinuly.

Klíčová slova: myeloidní leukemie, mutace, TKI rezistence, genová exprese, XRCC6, PARP1