

Abstrakt

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je nejčastější maligní onemocnění u dětí. Přestože je terapie ALL velmi úspěšná, relaps onemocnění postihuje 20-25 % dětí. Jedna z možných příčin relapsu je rezistence k léčivům. Léčba leukemie spočívá v kombinované chemoterapii, jejíž důležitou součástí je L-asparaginasa. Tento enzym přeměňuje extracelulární asparagin na asparát a glutamin na glutamát. Jeho antagonistou je enzym asparagin synthetasa, který syntetizuje intracelulární asparagin. Specifický antileukemický účinek L-asparaginasy je vysvětlován nižší aktivitou asparagin synthetasy v leukemických buňkách v porovnání s buňkami zdravými. Nedostatek asparaginu a glutaminu vede k poškození proteosyntézy a navození apoptózy. Detailní mechanismus působení L-asparaginasy a příčiny vzniku rezistence však nebyly dosud objasněny.

Tato bakalářská práce je součástí studia příčin rezistence leukemických buněk vůči L-asparaginase. Na modelu leukemické buněčné linie REH byla objevena delecí del(5)(q34), která není přítomna u rezistentního klonu této linie. Předkládaná bakalářská práce je zaměřena na potvrzení rozdílné citlivosti leukemických buněk s delecí a bez ní k L-asparaginase. Metodou limitního ředění byly získány klony linie REH pozitivní či negativní na studovanou delecí. U těchto klonů byla sledována viabilita pomocí apoptotických a cytotoxických testů. K navození apoptózy byla použita L-asparaginasa a ultrafialové záření, které reprezentovalo nespecifický impuls pro buněčnou smrt.

Výsledky v této práci potvrzují participaci delecí del(5)(q34) na procesech spojených s citlivostí leukemických buněk vůči L-asparaginase. Buňky s touto delecí jsou na cytotoxické účinky L-asparaginasy citlivější, zatímco její nepřítomnost vede k větší rezistenci buněk. Tento mechanismus by mohl ovlivňovat i odpověď pacientů na léčbu.

Klíčová slova

L-asparaginasa, leukemie, rezistence, delecí, apoptosa