

## ABSTRAKT

Interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) je pleiotropní cytokin, který hraje klíčovou roli v imunitní odpovědi organismu. Je produkován jako prekursor o molekulové hmotnosti 31 kDa, který je štěpen cysteinovou proteázou calpainem za vzniku maturovaného IL-1 $\alpha$  (17 kDa) a tzv. N-terminálního peptidu IL-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ NTP; 16 kDa). Ačkoliv IL-1 $\alpha$  může být sekretován a spouštět dráhu signální transdukce skrze povrchové receptory cílových buněk, bylo zjištěno, že IL-1 $\alpha$  se účastní také některých procesů v buněčném jádře. IL-1 $\alpha$ NTP je u vyšších eukaryot vysoce konzervován a obsahuje jaderný lokalizační signál, díky kterému prekursor i samotný IL-1 $\alpha$ NTP vstupují do buněčného jádra. Při předchozím výzkumu byla popsána genetická interakce IL-1 $\alpha$  s jadernými histonacetyltransferázovými (HAT) komplexy v savčích buňkách a překvapivě také v heterologním kvasinkovém modelu.

Tato disertační práce se dále věnuje výzkumu jaderné funkce IL-1 $\alpha$  a přináší důkazy o fyzické interakci IL-1 $\alpha$  s „HAT/Core“ modulem kvasinkových histonacetyltransferáz SAGA a ADA. Výsledky pokusů zahrnujících knock-out jednotlivých podjednotek kvasinkových HAT komplexů a následné koimunoprecipitace poukazují na nový model skládání SAGA komplexu, ve kterém ADA představuje pravděpodobně jen částečně aktivní HAT komplex.

V savčích buňkách jakožto přirozeném modelu pro studium IL-1 $\alpha$  pak byla prokázána kolokalizace tohoto cytokinu s tumorsupresorovým proteinem p53. Tuto interakci potvrzuje také následná koimunoprecipitace obou proteinů. Také bylo zjištěno, že subcelulární lokalizaci IL-1 $\alpha$ NTP lze modulovat pomocí rozdílných kultivačních podmínek.

Poslední část této práce popisuje analýzu exprese *HOX* genů u imunofenotypově a genotypově definovaných podskupin pacientů s dětskou akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). Exprese 23 vybraných *HOX* genů byla studována u 61 pacientů a výsledky byly porovnány s úrovní transkripce *HOX* genů v populacích B a T lymfocytů získaných od zdravých dárců. Bylo zjištěno, že v leukemických buňkách dochází k aberantní expresi *HOX* genů v porovnání se zdravými buňkami.

**Klíčová slova:** interleukin-1; histonacetyltransferáza; SAGA; ADA; HOX geny; akutní lymfoblastická leukémie; heterologní exprese; transkripce