

## **Abstrakt**

V současné době patří chronická myeloidní leukémie (CML) mezi onkologická onemocnění, která jsou nejlépe prostudovaná na molekulární úrovni. Její vznik těsně souvisí s translokací mezi chromozomy 9 a 22, která vede ke vzniku fúzního genu *bcr-abl* kódujícího fúzní protein Bcr-Abl. Genová modifikace způsobuje nežádoucí zvýšení aktivity tyrosin-kinázy (TKA) kódované genem *abl*. Po zavedení léčby imatinib mesylátem a dalšími inhibitory tyrosin-kinázy (ITK), které se označují jako ITK druhé generace, se výrazně zlepšila kvalita života i délka přežití pacientů trpících CML. Současná cílená terapie však pouze zastavuje průběh nemoci a snad jen výjimečně ji vyléčí. Jedním z hlavních důvodů je, že se nádorové buňky nechovají při léčbě pasivně. Poměrně často dochází k mutacím, které mají za následek selekci klonu, který je na užitou farmakoterapii rezistentní; či k amplifikaci fúzního genu *bcr-abl*. Moderní farmakoterapie založená na ITK též není s to zasáhnout nádorové kmenové buňky, které se stávají při přerušení léčby zdrojem relapsu nemoci. Jedinou současnou možností vyléčení CML je transplantace allogenních hematopoetických kmenových buněk. Slabinami tohoto terapeutického přístupu jsou malý počet vhodných dárců a také vysoká morbidita a mortalita u nemocných příjemců.

V současné době je rozšířeno přesvědčení, že problémy s léčbou nemoci vyřeší imunoterapie, která by se mohla stát vhodným doplňkem „klasické“ léčby. Úspěšná imunoterapie by kromě toho podstatně snížila náklady na jednoho léčeného pacienta, podle některých odhadů při nejmenším na 1/3 současné ceny.

Cílem snažení vědeckého kolektivu, jehož jsem členkou, je vývoj a prověrka terapeutických vakcín proti CML. Mým úkolem bylo řešit některé dílčí úkoly související s vývojem vakcín. K modelovému studiu imunologie a biologie buněk transformovaných lidským fúzním genem *bcr-abl* využíváme myších (BALB/c) buněčných linií B210 a 12B1. Ty byly transformovány fúzním genem pomocí retrovirových vektorů. Nedílnou součástí našeho úsilí je nalezení způsobů, jak posílit terapeutický účinek vakcinace dalšími intervencemi.

Předkládaná dizertační práce popisuje tři dílčí projekty, jejichž řešením jsem byla pověřena. První je zaměřen na proteomovou analýzu zmíněných buněčných linií s cílem vysvětlit jejich rozličné chování *in vitro* a *in vivo*. Druhá část práce se týká vývoje buněčné vakcíny zaměřené proti neoangiogenezi u CML a jejího testování *in vitro* a *in vivo*. Třetím projektem byl pokus vyvolat pomocí DNA vakcíny imunitu proti chemokinu SDF-1 $\alpha$ , který hraje důležitou roli v patogenezi leukemií. Provedené studie přinesly řadu nečekaných pozorování, které jsem se pokusila vysvětlit.