

ABSTRAKT (CZ)

B-buněčná lymfocytární chronická lymfatická leukémie (B-CLL) představuje nádorové onemocnění, pro které je význačná akumulace B-buněk v periferní krvi, kostní dřeni, lymfatických uzlinách a slezině v důsledku poruchy programované smrti. Klinický průběh B-CLL je značně heterogenní, což dokazuje i fakt, že u některých pacientů toto onemocnění rychle progreduje, zatímco jiní pacienti přežívají několik let bez nutnosti léčby. I když se onemocnění charakterizuje stanovováním několika prognostických parametrů, jež jsou typické pro B-CLL, chybí spolehlivá indikace začátku včasné terapie. Z popsaného důvodu je v současnosti velice intenzivně studována nejenom biologická role malých nekódujících RNA (tzv. mikroRNA), ale také spojitost těchto molekul se vznikem a průběhem leukemických onemocnění včetně B-CLL. Proto jsme se zaměřili na studium miR-155, která reguluje diferenciaci buněk krvetvorby, zánětlivých reakcí a produkci protilátek. Zvýšená exprese miR-155 se objevuje v leukemogenezi, kde se předpokládá, že má vliv na zástavu buněčné diferenciace a narušení normální funkce B-buněk. Naše výsledky potvrdily zvýšenou expresi jejího primárního transkriptu miR-155 a také maturované formy u pacientů s B-CLL. Analýza expresních dat kohorty 239 pacientů s B-CLL naznačuje, že vzorky pacientů s nepříznivou prognózou vykazují signifikantně vyšší hladiny obou forem miR-155 s nimiž prokazatelně souvisí nízké hladiny proteinu PU.1 oproti kontrolám. Domníváme se, že jedním z mechanismů vzniku leukémie by mohla být nižší exprese proteinu PU.1 zapříčiněná vysokou hladinou miR-155. Naše výsledky dále ukazují, že transkripční faktor, proto-onkogen MYB z rodiny E-box proteinu se přímo váže do promotorové oblasti genu pro miR-155 - *MIR155HG*, čímž stimuluje jeho transkripci. V oblasti vazebních míst pro MYB jsme detekovali přítomnost chromatinových značek: H3K9Ac a H3K4Me3. Funkční *in vitro* eseje s primárními buňkami pacientů s B-CLL dále prokázaly vzájemný negativní vztah mezi miR-155 a PU.1, a pozitivní vztah mezi MYB a miR-155. Na základě našich výsledků jsme vytvořili pracovní model pro B-CLL, kde MYB stimuluje transkripci miR-155, který následně snižuje produkci PU.1 v B-CLL buňkách. U 20% měřených vzorků B-CLL byl prokázán výše uvedený vztah. Úspěšnost léčby B-CLL spočívá v jejím správném zahájení. Zjistili jsme, že zvýšená exprese miR-155 koreluje s agresivitou B-CLL. Můžeme shrnout, že měření exprese molekul miR-155, MYB a PU.1 u pacientů s B-CLL by tedy mohlo být vhodným nástrojem pro detailnější charakterizaci onemocnění, které by dále umožnilo včasné zahájení terapie.