

# Abstrakt

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je nejčastějším maligním onemocněním u dětí. Navzdory velkým úspěchům v léčbě tohoto onemocnění, relaps stále postihuje 15 – 20 % pacientů. Jedním z možných důvodů relapsu je vznik rezistence na cytostatika. Důležitou složkou chemoterapie u dětské ALL je L-asparagináza a právě rezistence vůči ní často komplikuje průběh léčby. Příčiny vzniku rezistence zatím nebyly dostatečně popsány. Tato diplomová práce je součástí rozsáhlého projektu, který se snaží objasnit mechanismy účinku L-asparaginázy a příčiny vzniku rezistence na toto chemoterapeutikum. Rozdílné metabolické nároky u nádorových buněk byly popsány již v roce 1924 O. H. Warburgem a jsou předmětem zkoumání dodnes.

Cílem této práce bylo zjistit vztah mezi bazálním metabolickým nastavením leukemických buněk a jejich citlivostí na L-asparaginázu. Za tímto účelem byly podrobně prozkoumány dvě metabolické dráhy, glykolýza a oxidativní fosforylace, pomocí přístroje Seahorse Bioanalyzer. Dále byla detekována exprese vybraných genů, jejichž produkty se podílí na procesu glykolýzy. Studován byl také obsah mitochondriálního retikula v buňkách, exprese genu pro asparagin syntetázu a velikost buněk. Experimenty byly prováděny na 19 modelových leukemických buněčných liniích, které reprezentovaly genotypicky i fenotypicky různé druhy leukemie. 11 buněčných linií představovalo akutní lymfoblastickou leukemii, z toho 9 zástupců bylo z B-prekurzorové řady (B-ALL) a 2 byli z T-prekurzorové řady (T-ALL). Zbýlých 8 buněčných linií reprezentovalo myeloidní leukemii v akutní (AML) nebo chronické (CML) fázi. Výsledky této práce potvrzují souvislost mezi glykolytickou aktivitou buněk a jejich citlivostí vůči L-asparagináze. Bylo objeveno několik genů, jejichž zvýšená exprese koreluje se zvýšenou glykolytickou aktivitou buněk. Mohly by se tak stát potenciálními markery metabolického nastavení u patientských vzorků.

## Klíčová slova

L-asparagináza, leukemie, rezistence, metabolismus, glykolýza, oxidativní fosforylace