

## ABSTRAKT

Mnohočetný myelom a jeho agresivní varianta, tzv. plazmocelulární leukemie, jsou stále považovány za nevléčitelná onemocnění, a to i přes značný pokrok ve vývoji nových léčiv. Příčinou je často mikroprostředí kostní dřeně, které způsobuje, že myelomové buňky se stávají rezistentními na léčbu. Hematopoetické buněčné linie odvozené z jednotlivých hematologických malignit jsou nepostradatelným nástrojem pro studium etiopatogeneze těchto onemocnění a pro testování nových potenciálních léčiv. Jejich ustavení je však stále považováno za náhodnou a vzácnou událost.

První část předkládané práce se zabývá ustavením a charakterizací buněčné linie UHKT-944 odvozené od pacienta s primární plazmocelulární leukemií a dokončením charakterizace buněčné linie UHKT-893 odvozené od pacientky s mnohočetným myelomem. U linie UHKT-893 byly provedeny analýzy zahrnující mimo jiné vyšetření klonální přestavby IgVH genů a cytogenetickou analýzu, které přispěly k detailnějšímu popisu této buněčné linie. Během kultivace buněk linie UHKT-944 byly monitorovány růstové charakteristiky, byla zjištěna závislost této linie na interleukinu-6 (IL-6) a provedena imunofenotypizace, která prokázala přítomnost povrchových znaků specifických pro maligní plazmatické buňky. Analýzou byla zjištěna produkce monoklonálního imunoglobulinu IgA1-kappa. Na základě cytogenetické analýzy byly buňky klasifikovány jako téměř tetraploidní s několika numerickými a strukturními aberacemi.

Ve druhé části práce jsme se zabývali studiem vlivu vybraných inhibitorů histondeacetyláz kyseliny valproové (VPA) a suberoylanilidu kyseliny hydroxamové (SAHA) na buněčnou linii UHKT-944 v přítomnosti či nepřítomnosti mikroprostředí kostní dřeně, které bylo simulováno složkami extracelulární matrix, stromálními buňkami kostní dřeně pacientů s diagnózou mnohočetného myelomu nebo různými koncentracemi IL-6. Bylo zjištěno, že SAHA i VPA indukují apoptózu a inhibují buněčný růst, nebyl však u nich pozorován vliv na zastoupení buněk v jednotlivých fázích buněčného cyklu. Z výsledků dále vyplývá, že jedním z mechanismů působení VPA na myelomové buňky je inhibice dráhy JAK/STAT. Byl prokázán vliv mikroprostředí kostní dřeně, především pak stromálních buněk, na účinek těchto inhibitorů. Výsledky práce naznačují možnost využití VPA i SAHA k léčbě tohoto vzácného onemocnění.