

## Abstrakt

Buněčný prionový protein (PrP<sup>C</sup>) je evolučně konzervovaný protein, exprimovaný na povrchu buněk různého původu. Přestože PrP<sup>C</sup> hraje zásadní roli v patogenezi neurodegenerativních chorob, jeho fyziologická funkce zůstává neznáma. Prionové choroby jsou charakteristické dlouhou dobou latence, během které nejsou diagnostikovatelné žádnou konvenční metodou. Krev by mohla být ideálním materiálem pro vývoj takových testů, bohužel vlastnosti PrP<sup>C</sup> na krevních buňkách a jeho funkce není dosud spolehlivě vysvětlena. Naše práce ukázala, že jednotlivé lidské červené krvinky exprimují pouze malé množství PrP<sup>C</sup>, ale vzhledem k počtu erytrocytů v krvi představuje tento protein většinu PrP<sup>C</sup> vázaného na krevní buňky. Na základě našich dat usuzujeme, že PrP<sup>C</sup> na povrchu erytrocytů je unikátně modifikován. Podobná modifikace by v případě patologického PrP mohla znesnadňovat diagnostiku prionových chorob z krve. Je prokázáno, že v průběhu prionových onemocnění dochází k deregulaci transkripce erytroidních genů a že PrP<sup>-/-</sup> myši mají oslabenou odpověď vůči experimentálně navozené anémii. Pro objasnění úlohy PrP<sup>C</sup> v erythropoéze jsme proto sledovali jeho expresi u myších erytroidních prekursorů *in vitro* i *in vivo*. Prokázali jsme, že v průběhu diferenciac buněk dochází k regulaci povrchové exprese PrP<sup>C</sup> na erytroidních prekursorech z myší sleziny a kostní dřeně. Závislost exprese PrP<sup>C</sup> na průběhu erytroidní diferenciac jsme potvrdili i na modelu myší erytroleukemické buněčné linie (MEL). Pomocí RNA interference (RNAi) jsme vytvořili erytroleukemické buněčné linie se stabilně sníženou expresí PrP<sup>C</sup>, u kterých jsme ukázali, že za normálních podmínek je diferenciac MEL buněk nezávislá na expresi PrP<sup>C</sup>. Metodu RNAi jsme dále použili pro studium důležitosti exprese PrP<sup>C</sup> při propagaci prionů v neuronální buněčné linii CAD5.