

## **ABSTRAKT:**

Nádorová onemocnění jsou i přes významné pokroky v diagnostice a léčbě druhou nejčastější příčinou úmrtí v ekonomicky vyspělých státech. Hlavním důvodem selhání protinádorové terapie je rozvoj chemorezistence, která může být buď vnitřní, nebo získaná, a je primárně zprostředkována aktivací různých klíčových regulátorů (např. MDR, PI3K/Akt apod.). Na aktivaci těchto drah se podílejí genetické a epigenetické mechanismy. Mezi významné epigenetické mechanismy, které se mohou účastnit na vzniku chemorezistence, patří regulace genové exprese prostřednictvím mikroRNA (miRNA) a dlouhých nekódujících RNA (lncRNA). Deregulovaná exprese těchto nekódujících RNA byla pozorována v mnoha onemocněních a byl prokázán jejich podíl na vzniku a progresi zhoubných nádorů.

V práci jsme sledovali expresi dlouhé nekódující RNA MIAT v hypoxii (1% O<sub>2</sub>) u chemosenzitivních a chemorezistentních buněčných linií neuroblastomu (NBL), neboť hypoxie je významným negativním prognostickým faktorem řady nádorů a podílí se právě na chemorezistenci. Relativní exprese MIAT byla ovlivněna počtem kultivovaných buněk, kdy se zvyšovala její exprese s kultivací většího počtu buněk. Exprese MIAT byla také signifikantně zvýšena již po 6 h kultivace NBL linie UKF-NB-4 v hypoxických podmínkách a maxima dosahovala po 48 h s následným mírným snížením. Pro ozřejmění souvislosti MIAT a chemorezistence jsme stanovili její expresi na panelu NBL linií chemosenzitivních a chemorezistentních k cisplatině a některým dalším cytostatikům. Chemorezistenci použitých linií jsme si ověřili stanovením IC<sub>50</sub>. Prokázali jsme signifikantní zvýšení exprese MIAT u NBL linií rezistentních k cisplatině UKF-NB-4<sup>CDDP</sup> a SK-N-AS<sup>CDDP</sup>. U linií rezistentních k elliptycinu, doxorubicin a vinkristinu jsme prokázali signifikantní snížení exprese MIAT. Ověřili jsme vliv hypoxie a souvislost chemorezistence k cisplatině na indukci exprese MIAT, tyto souvislosti nebyly doposud popsány. Pro potvrzení významu lncRNA MIAT v adaptaci na hypoxické podmínky NBL a její význam v rezistenci k cisplatině je nutné provést další experimenty, zejména studie s knock-down MIAT.

(In Czech)

**Klíčová slova:** chemorezistence, lncRNA, hypoxie, neuroblastom