

Leukémie jsou nejčastějším nádorovým onemocněním u dětí. Na leukemogenezi se podílí faktory vrozené i získané a mimo jiné i aberantní buněčná signalizace. Transmembránové signální adaptorové molekuly by mohly být kauzální příčinou vzniku a propagace leukémie. V první části naší práce jsme pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce analyzovali expresi adaptorových molekul PAG, LAT a NTAL ve fyziologických lymfocytárních prekurzorech a v diagnostických vzorcích kostní dřeně dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). V průběhu lymfocytárního vývoje se exprese většiny adaptorových molekul významně mění (vzestup LAT a pokles NTAL v průběhu vývoje T-lymfocytů; pokles PAG při vývoji B-lymfocytů). Obdobně se exprese adaptorových molekul velmi liší i v hlavních podtypech ALL. Především TEL/AML1 pozitivní akutní lymfoblastické leukémie mají unikátní profil exprese adaptorových molekul (vysoká exprese PAG a LAT, nízké exprese molekuly NTAL). V T-akutní lymfoblastické leukémii můžeme pomocí molekuly NTAL identifikovat 2 skupiny pacientů – ti, kteří příznivě odpoví na iniciační předléčbu prednisonem, mají většinou vysokou expresi molekuly NTAL. Na druhou stranu pacienti, kteří na iniciační předléčbu prednisonem odpoví špatně, mají většinou hladinu molekuly NTAL nízkou. V druhé části naší práce jsme modelovali v in-vitro experimentech vliv molekuly NTAL na glukokortikoidy mediovanou apoptózu u T-akutní lymfoblastické leukémie. Použili jsme buněčnou linii Jurkat (T-akutní lymfoblastická leukémie, která neexprimuje protein NTAL) (Jurkat/wt) a vytvořili jsme buněčnou linii Jurkat/NTAL+, kam byl vnesen konstrukt stabilně produkující protein NTAL. Buněčnou smrt a buněčnou signalizaci jsme studovali pomocí průtokové cytometrie, Western blotu a kvantitativní polymerázové řetězové reakce. Při inkubaci buněčných linií Jurkat/wt a Jurkat/NTAL+ s methylprednisolonem je buněčná linie Jurkat/NTAL+ citlivější na podávaný kortikosteroid.