

## **Abstrakt**

V posledních dvou dekádách je pozornost vědců přitahována nově objevenou skupinou regulatorních molekul RNA, nazývanou RNA interference (RNAi). Tyto malé nekódující RNA molekuly jsou schopné velmi účinného posttranskripčního umlčování genů. Základní biochemické cesty těchto mechanismů jsou využívány dvěma největšími skupinami malých nekódujících RNA, mikroRNA (miRNA) a malými interferujícími RNA (siRNA). Tyto RNA jsou přímé produkty genů, schopné vázat se na mRNA molekuly a ovlivňovat jejich aktivitu. Na základě těchto poznatků započalo zkoumání efektu RNAi na nádorové buňky a snaha najít možnosti aplikace i v terapii.

Základním cílem této práce je najít miRNA schopné negativně ovlivňovat růst nádorových buněk. V těchto buňkách bývá hladina miRNA pozměněna, v závislosti na povaze nádoru a typu miRNA. Obnovením původních hladin mikroRNA v nádorové buňce dojde k eliminaci buňky apoptózou a nebo zastavení buněčného cyklu.

miRNA vnesená do buněk byla nejdříve využita k prozkoumání funkce jednotlivých miRNA na proliferaci HeLa buněk. Změny v úrovni exprese jednotlivých miRNA byly ověřeny pomocí reverzní transkripce spojené s kvantitativní polymerázovou řetězovou reakcí (RT-qPCR) a inhibice proliferace byla prozkoumána za použití proliferačních testů. Nejúčinnější miRNA vyvolávající signifikantní odpověď byly vneseny do buněk a jejich funkce byla analyzována. Ve druhé části práce byly nejúčinnější miRNA kombinovány se siRNA cílenými proti onkogenům a společně vneseny do buněk za účelem prozkoumání vlivu na proliferaci a nalezení možného synergického efektu.

Screeningem efektu kombinací let-7a, miRNA-16 a miRNA-145 a siRNA zacílenými na onkogeny byl objeven synergický efekt některých miRNA/siRNA kombinací. Nejúčinnější byla léčba kombinací miRNA-16 a CDC 37 a let-7a v kombinaci se siRNA zacílenými na onkogeny CDK1 a PLCB1.