

# ABSTRAKT

Neutrofilů, známé hlavně jako klíčové buňky přítomné při obraně proti patogenům, představují nedílnou součásti přirozené ataké adaptivní části imunitního systému. Nepřetržitá produkce velkého množství neutrofilů je zajišťována komplexním procesem zvaným granulopoeza. Aby bylo možné udržovat stabilní počet neutrofilů, granulopoeza musí být přesně regulována. Narušená regulace granulopoezy může vést k poškození funkčnosti kostní dřeně, a nakonec až k vzniku akutní myeloidní leukemie (AML). Ani desetiletí výzkumu neobjasnili mechanismy regulace granulopoezy úplně. Bylo však prokázáno, že rodina transkripčních faktorů zvaná CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) je v tomto procesu důležitá. Transkripční faktor C/EBP $\alpha$  funguje jako jeden z hlavních regulátorů granulopoezy tím, že řídí expresi mnohých genů zabezpečujících diferenciaci granulocytů. Pro pochopení molekulárních mechanismů regulujících granulopoezu je proto důležitá charakterizace nových genů, které jsou řízené transkripčním faktorem C/EBP $\alpha$ . V předchozí studii jsme prokázali, že jiný člen C/EBP rodiny, *CEBPG*, je cílovým genem transkripčního faktoru C/EBP $\alpha$ . V první části této práce jsme zkoumali dosud neznámou roli transkripčního faktoru C/EBP $\gamma$  v granulopoeze. Naše pozorování ukázala, že *Cebpg* knockout (KO) myši, které měly gen *Cebpg* specificky vyřazený v buňkách hematopoetického systému, byly životaschopné a neprojevovaly žádné známky onemocnění. Prokázali jsme, že delece genu *Cebpg* neovlivňuje produkci zralých krevních buněk a ani funkci hematopoetických kmenových buněk či progenitorů. Dále jsme zkoumali stresem vyvolanou granulopoezu za použití různých stimulantů jako je LPS, G-CSF nebo infekce kvasinkou *Candida albicans*. Tyto experimenty překvapivě ukázali, že *Cebpg* KO myši odpovídají na dané stimuly stejně jako kontrolní myši. Naše zjištění proto vedla k neočekávanému závěru, že i když je transkripční faktor C/EBP $\gamma$  přítomný ve všech stádiích granulocytů, pro granulopoezu za klidových a také stresových podmínek není potřebný. V druhé části této práce jsme zkoumali gen *EVI2B*, který je také přímo řízený transkripčním faktorem C/EBP $\alpha$ . Detailní studie tohoto transmembránového proteinu prokázala, že *EVI2B* se účastní regulace diferenciaci neutrofilů a je důležitý pro funkci hematopoetických progenitorů. V třetí části této práce jsme zkoumali odlišný typ molekul – mikroRNA. Zjistili jsme, že miR-143 zrychluje průběh diferenciaci neutrofilů tím, že přímo kontroluje expresi MAPK kinázy ERK5. Dalším důležitým poznatkem je, že exprese miR-143 může sloužit jako prognostický marker u AML. Data získaná v rámci této disertační práce přispívají nejenom k lepšímu pochopení fungování granulopoezy za normálních podmínek, ale také přinášejí nová zjištění, jak může být granulopoeza narušena při leukemii.