

## ABSTRAKT

Krvetvorba, též hematopoéza je životně nepostradatelný proces, při kterém se tvoří červené krvinky a buňky imunitního systému. Její počátek sahá již do embryogeneze, kdy v různých anatomických místech nalzáme hematopoetické progenitory. Embryonální hematopoéza je složená ze tří vln progenitorů, jejichž vznik se časově překrývá a vyznačují se různým potenciálem tvorby svých dceřinných buněk. Krátce před narozením můžeme kompletní hematopoézu nalézt v kostní dřeni, která je díky přítomnosti hematopoetických kmenových buněk (HSCs) hlavním místem krvetvorby v dospělém jedinci. Avšak kostní dřev není jediné místo, kde hematopoetické progenitory vznikají a vyvíjí se. Žloutkový váček a Aorta-Gonad Mesonephros jsou místa, ve kterých dochází k vzniku prvních progenitorů tří krvetvorných vln a to již během embryogeneze. Tyto progenitory a jejich dceřinné buňky hrají nepostradatelnou roli během vývoje jedince. Protože neexistuje jedinečný marker, který by byl exkluzivní pro progenitory jednotlivých vln jejich separace a následná funkční charakterizace není doposud kompletní.

Nedávné studie ukázaly, že Toll like receptory (TLRs) jsou exprimované na HSCs v kostní dřeni. Jejich stimulací dochází k přednostnímu vzniku myeloidních krevních linií. V naší práci jsme ukázali, že TLR2 lze nalézt na progenitorech druhé embryonální hematopoetické vlny, takzvaných erytro-myeloidních progenitorech (EMPs). Exprese TLR2 na EMPs umožňuje jejich odlišení od hematopoetických progenitorů první vlny, která produkuje primitivní erythrocyty. Díky tomuto zjištění jsme byli schopni detailně charakterizovat vznik a funkci EMPs během ranné embryogeneze. Navíc jsme ukázali, že progenitory EMPs vznikají mnohem dříve, než bylo popsáno v literatuře. Za použití několika nových myších modelů jsme demonstrovali nepostradatelnost TLR2<sup>+</sup> EMPs pro vývoj embrya. Jak embryonální tak hematopoetické progenitory a buňky v dospělém jedinci se pohybují na základně interakcí migratorních molekul a jejich ligandů. Jednou takovou molekulou je chemokinový receptor CXCR4. Za použití transgenního myšícího modelu, kde dochází ke zvýšené expresi a aktivaci této molekuly jsme demonstrovali, že hyperaktivace CXCR4 nemá zásadní vliv na průběh embryonální hematopoézy, avšak ovlivňuje průběh hematopoézy v dospělci. Poslední práce, která se zabývala funkcí medulárních epitelialních buněk v brzlíku taktéž poukázala na nepostradatelnost TLRs a chemokinové signalizace. V práci jsme ukázali, že TLR9 řízená exprese chemokinů je nepostradatelná k ustanovení centrální tolerance, zejména pro vstup

dendritických buněk derivovaných z monocytů do meduly a následnému vzniku regulačních T lymfocytů.

Předložená disertační práce vznikla na základě tří opublikovaných prací a jedné práce, která je v revizi. První část je věnována úvodu, ve který popisuje embryonální a dospělou hematopoézu a strukturu TLRs. Následuje definování cílů disertační práce spolu s výsledky, které zahrnují tři opublikované práce a jednu, která je v revizním řízení. Práce je zakončena diskuzí a závěry, které shrnují hlavní poznatky a objevy našeho výzkumu. Tato práce by měla posloužit k lepšímu pochopení jak embryonální hematopoézy tak té dospělé.