

Abstrakt

Nádorová krevní onemocnění vznikají akumulací mutací v krvetvorných kmenových buňkách. Vznikne tak maligní klon, který má selekční výhodu díky lepšímu přežívání a neomezené proliferaci, tento proces vývoje leukémie nazýváme leukemogeneze. Leukemogeneze je komplexní proces a je obtížné určit jedinou mutaci, která je za transformaci krvetvorných buněk zodpovědná. Kromě transkripční deregulace způsobené onkogenními fúzními proteiny, hrají v leukemogenezi zásadní roli také mutace specifických genů, které regulují kritické signální dráhy. Mezi takové geny patří například mutace v genech pro isocitrát dehydrogenázu 1 a 2 (*mutIDH1/2*). Předpokládá se, že tyto geny hrají významnou roli ve vývoji leukémie, na což ukazuje jejich vzrůstající frekvence v progresi myelodysplastického syndromu do akutní myeloidní leukémie. Mezi funkce *mutIDH1/2* patří epigenetická regulace, změny v metabolismu a redoxní homeostáze. Bylo zjištěno, že regulace produkce a eliminace reaktivních kyslíkatých látek (ROS), tzv. redoxní homeostáza je důležitá pro správnou funkci hematopoetických kmenových buněk a její narušení je častým jevem doprovázejícím maligní transformaci těchto buněk. Některé mutace, včetně *mutIDH1/2*, ovlivňují produkci a eliminaci ROS, a tím narušují redoxní homeostázu. Výsledkem je pak ovlivnění redoxních kaskád skrze modifikace proteinů, které přispívají k leukemogenezi. Mezi důsledky těchto změn patří neomezená proliferace a narušená diferenciací hematopoetických kmenových buněk. Cílem této práce je přiblížit aspekt redoxního metabolismu *mutIDH1/2* v leukemogenezi.