

Hematopoéza neboli krvetvorba je proces regulovaný transkripčními faktory, mezi nimiž hrají klíčovou roli molekuly PU.1 (Spi1, Sfp1) a GATA-1. GATA-1 a PU.1 se mohou na DNA vzájemně vázat a blokovat tím své transkripční programy. Myši erytroleukemické buňky (MEL) jsou transformované erythroidní prekurzory zablokované v pokročilejším stádiu erythroidní diferenciaci, současně exprimují PU.1 i GATA-1 a lze u nich navodit erythroidní diferenciaci snížením hladiny PU.1 či zvýšením hladiny GATA-1 v jádře. Ve své práci ukazují, že v MEL buňkách je PU.1 dependentní transkriptom negativně regulovaný pomocí GATA-1. Tuto represi a následně možnou derepresi podrobněji popisují na genech Cebpa a Cbfb, které kódují další důležité hematopoetické transkripční faktory. Pomocí chromatinové imunoprecipitace a reportérových esejí jsme identifikovali vazebné sekvence DNA pro vazbu PU.1 na genech Cebpa a Cbfb, na nichž jsme v leukemických blastech detekovali současně faktory PU.1 i GATA-1.

Regulace transkripce těchto genů manipulací hladiny PU.1 a GATA-1 zahrnuje kvantitativní změny úrovně acetylce H3K9, známky transkripčně aktivního chromatinu. Data jsou podpořena experimenty ukazujícími, že signifikantní derepresi genů Cebpa a Cbfb lze v MEL buňkách dosáhnout jak aktivací PU.1, tak i inaktivací GATA-1.

Má disertační práce shrnuje dříve známe poznatky a námi získaná data o nezastupitelné roli PU.1 a GATA-1 v průběhu hematopoetické diferenciaci a potenciálu těchto transkripčních faktorů v manipulaci buněčných osudů. Popsané mechanismy lze v budoucnu využít v konceptu diferenciacní terapie, založené na možnosti přeprogramování leukemických či nezralých buněčných elementů do směrů námi zvolených hematopoetických linií.