

Abstrakt:

Hematopoéza neboli krvetvorba je proces regulovaný transkripčními faktory, mezi nimiž hraje klíčovou roli molekuly PU.1 (Spi1, Sfpi1) a GATA-1. GATA-1 a PU.1 se mohou na DNA vzájemně vázat a blokovat tím své transkripční programy. Myší erytroleukemické buňky (MEL) jsou transformované erytroidní prekurzory zablokované v pokročilejším stádiu erytroidní diferenciaci, současně exprimují PU.1 i GATA-1 a lze u nich navodit erytroidní 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 acetylace 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.