

## ABSTRAKT

Snížení hladiny PU.1 v hematopoetických kmenových a progenitorových buňkách (HSPCs) je primárním mechanismem pro rozvoj akutní myeloidní leukémie (AML) u myší s homozygotní delecí „upstream regulatory element“ (URE) genu *PU.1*. *p53* je tumor supresorový gen, který je často mutovaný u lidských hematologických malignit (včetně AML) a přispívá k jejich agresivitě; navzdory tomu jeho genetická delece nezpůsobuje u myší AML. Delece *p53* u myší  $PU.1^{ure/ure}$  ( $PU.1^{ure/ure}p53^{-/-}$ ) způsobuje agresivní formu AML se zkrácenou dobou celkového přežití.  $PU.1^{ure/ure}p53^{-/-}$  progenitory exprimují signifikantně nižší hladinu PU.1. Zaměřili jsme se proto na mechanismy, jež za nepřítomnosti *p53* přispívají ke snižování hladiny PU.1 v  $PU.1^{ure/ure}p53^{-/-}$  progenitorech. Nalezli jsme vliv onkogenů: Myb a jeho cíle mikroRNA miR-155 na downregulaci PU.1 u agresivní myší AML. Inhibicí onkogenů Myb nebo miR-155 *in vitro* dochází u AML progenitorů k znovuobnovení hladin PU.1 a ztrátě leukemického buněčného růstu podobně jako při obnově exprese PU.1. Transientní potlačení exprese *p53* ukázalo, že dráha MYB/miR-155/PU.1 je cílem *p53*, která se aktivuje brzy po ztrátě *p53*. Deregulace MYB a miR-155 spojená s poklesem hladiny PU.1 byla také pozorována v lidské AML, což naznačuje, že nově objevená onkogenní dráha *p53*/MYB/miR-155/PU.1 může být zapojena do patogeneze lidské agresivní AML charakterizované mutací *p53*.