

Hematopoéza je vysoce koordinovaný proces, ve kterém hematopoetická kmenová buňka dává vzniknout všem krevním buněčným elementům. Pro myeloidní a lymfoidní vývoj je nezbytná přísná regulace exprese transkripčního faktoru PU.1. Delece *PU.1* u myši je letální a jeho deregulace během vývoje hematopoetických buněk je spojena s hematologickými malignitami jako je akutní myeloidní leukémie (AML) a myelodysplastický syndrom (MDS). MDS a AML jsou závažné poruchy krvetvorby charakterizované expanzí nezralých krevních buněk a nedostatkem diferencovaných funkčních buněk. V patofyziologii leukemogeneze hrají významnou roli nejenom genetické, ale také epigenetické aberace. Deregulace PU.1 související s epigenetickými změnami na regulačních oblastech PU.1 genu představuje intenzivně studovaný mechanismus. Moderní terapie MDS a určité skupiny AML pacientů je založena na léčbě DNA hypometylačními látkami jako je 5-azacytidine (AZA), který ovlivňuje, mimo jiné, i regulaci PU.1 genu. Léčba AZA však často selhává a mechanismy rezistence nejsou příliš známy.

V této práci prezentujeme výsledky z klonů rezistentních na AZA připravených z MDS/AML buněčné linie OCI-M2. Analyzovali jsme DNA metylace a hydroxymetylaci na klíčovém regulačním elementu genu *PU.1* (URE). Zjistili jsme, že epigenetické modifikace na URE značně ovlivňují expresi PU.1. V některých klonech rezistentních na AZA nebyl AZA schopen účinně demetylovat DNA v URE oblasti, což vedlo k nízké hladině PU.1. Dále jsme identifikovali protein TET3, jako hlavní enzym zodpovědný za konverzi DNA metylace na DNA hydroxymetylaci v OCI-M2 buněčné linii. Výsledky prezentované v této práci přinášejí nový pohled na epigenetické regulační mechanismy genu PU.1 ovlivněné léčbou AZA u AML a MDS.