

Přenos kyslíku v organismu, srážlivost krve a obranyschopnost vůči infekcím je zajišťována krvinkami. Jejich zdrojem jsou krvetvorné kmenové a progenitorové buňky, které vytvářejí krevní elementy procesem diferenciaci a funkční specializace. Diferenciace vyžaduje transkripci specifických genů, jež je závislá na vyšší formě organizace DNA do nukleoproteinového komplexu - chromatinu. Mezi klíčové faktory diferenciaci buněk proto patří také chromatin-remodelační enzymy, jež za spotřeby ATP narušují interakce DNA a histonových proteinů, a tak zpřístupňují transkripčním faktorům jejich cílové vazebné sekvence v DNA. Zpřístupnění DNA vazebných sekvencí pro DNA-vazebné faktory, transkripční faktory a jejich kofaktory, je kritickým předpokladem pro zahájení přepisu (transkripce) a tím i exprese genů nezbytných pro krvetvorbu. **Narušení spolupráce chromatin-remodelačních a transkripčních faktorů je proto možným molekulárním podkladem poruch krvetvorby způsobených částečnou nebo úplnou zástavou diferenciací schopností progenitorových a kmenových buněk.**

Funkční buněčná specializace spočívá v propagaci určitého expresního vzorce v kmenové buňce. **Zahájení transkripce specifických genů a následná produkce jimi kódovaných bílkovin je zásadní pro vývoj do jednotlivých krevních řad. Stejně důležité je ale i potlačení produkce těch bílkovin, jež daná krvinka nepotřebuje.** Porucha v obou těchto procesech vede k akumulaci nezralých krevních elementů ¹. Produkce vybraných bílkovin v krvince je řízena na úrovni genomu specifickými transkripčními faktory. Jedná se o faktor GATA-1, jež řídí produkci erytrocytů a destiček, a faktor PU.1, jež řídí produkci bílých krvinek. Diferenciace krevních buněk závisí na schopnosti transkripčních faktorů rozeznat své cílové sekvence v DNA a k tomu jim napomáhají chromatin-remodelační faktory ². **Odhalení vazebných míst pro GATA-1 a PU.1 v chromatinu je vysoce specializovaný proces zpřístupňování genů transkripčním faktorům tak, aby mohlo dojít k jejich účinnému přepisu do mRNA.** Exprese genů krvetvorby je řízena jak na úrovni transkripce, tak i posttranskripčně, a to pomocí tzv. nekódujících mikroRNA. Ty jsou rovněž nepostradatelné v procesu normální diferenciaci, ale pokud jsou nadměrně či nedostatečně produkovány, mohou diferenciaci zablokovat. Typickým příkladem je onkogenní mikroRNA miR-155 v krevních malignitách: leukemiích ³ a lymfomech ⁴. **Onkogenní transkripční faktory a mikro-RNA společně potlačují diferenciaci a tím se podílejí na patogenezi leukemií a lymfomů.**

Studium komplexních vztahů genomu s jeho produkty (transkripčními faktory, chromatin-remodelačními proteiny, histony a nekódující RNA) v krevních buňkách je předmětem výzkumného programu zaměřeného na pochopení buněčných pochodů v normální a patologické krvetvorbě.

1. Stopka T, Amanatullah DF, Papetti M, Skoultschi AI. PU.1 inhibits the erythroid program by binding to GATA-1 on DNA and creating a repressive chromatin structure. *Embo J.* 2005;24(21):3712-3723.

2. Stopka T, Skoultschi AI. The ISWI ATPase Snf2h is required for early mouse development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(24):14097-14102.

3. Basova P, Pospisil V, Savvulidi F, et al. Aggressive acute myeloid leukemia in PU.1/p53 double-mutant mice. *Oncogene.* 2014;33(39):4735-4745.

4. Vargova K, Curik N, Burda P, et al. MYB transcriptionally regulates the miR-155 host gene in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;117(14):3816-3825.

Výhled do budoucna

Vrozené a získané
predispozice

Klonální onemocnění

Strukturní genetické změny
(genové a chromosomální **mutace**)

Poruchy **epigenomu** (metylace
DNA a význam nekódujících RNA)



Porucha chromatin remodelačních genů
(**modifikace histonů a odhalování DNA**)

Vrozené a získané
predispozice

Klonální onemocnění

Diagnostika strukturních
a funkčních změn
(**translační výzkum**)

Prognostické důsledky: dynamická
měření v průběhu léčby
(**kryoprezervace**)

Hemato-onkologický
pacient

Technologické priority: studie na
úrovni genomu (**bioinformatika**)