

## Abstrakt

Proces diferenciacie krvetvorných buněk je závislý na chromatin-remodelační aktivitě ISWI ATPázy SMARCA5 (SNF2H) a jejích komplexů. Pro studium funkcí této ATPázy jsme v naší laboratoři vyvinuli řadu myších modelů, počínaje modelem s konstitutivní delecí genu *Smarca5* a na něj navazujícími modely s kondicionální delecí tohoto genu v závislosti na tkáňově specificky exprimované Cre rekombináze (zejména v různých stádiích krvetvorby). Závažnost fenotypových projevů u myších modelů se různí od brzké embryonální letality konstitutivního delečního modelu, přes fetální letalitu spojenou se selháním erytropoézy (Vav1iCre model – delece v definitivním hematopoetickém progenitoru) až po poruchy lymfopoézy neomezující přežití zvířat (hCD2iCre model – delece v T a B lymfocytech) u kondicionálně delečních modelů. Tato práce navazuje na pozorování získaná při studiu delečních modelů genu *Smarca5*, tedy že delece vede k zástavě dělení buněk a jejich vstupu do apoptózy. Defekty byly pozorovány už ve stádiu kmenových buněk a hematopoetických progenitorů, které nebyly schopné vstoupit do procesu diferenciacie v nepřítomnosti SMARCA5 proteinu. V těchto modelech kvůli tomu nebylo možné studovat průběh diferenciacie. Proto jsme se rozhodli vytvořit nový myší model s hypomorfní (exprimující nižší množství proteinu) transgenní alelou SMARCA5 (*S5tg*), exprimovanou na pozadí delece *Smarca5*, který nám umožnil sledovat diferenciaci krvetvorných buněk při různých hladinách exprese proteinu SMARCA5. Zjistili jsme, že transgenní SMARCA5 může v závislosti na množství exprimovaného proteinu zachránit zástavu vývoje lymfocytů v tkáňově specifickém modelu delece *Smarca5* v této linii (hCD2iCre) a také letální fenotyp spojený s konstitutivní delecí nebo kondicionální delecí v krvetvorných kmenových buňkách (Vav1iCre). Model *Vav1iCre S5tg* ukázal, že úroveň exprese proteinu SMARCA5 hraje zásadní roli v krvetvorných kmenových buňkách a progenitorech, v případě snížené (asi 10 %) exprese tohoto proteinu dochází k nahromadění multipotentních progenitorů, které nejsou schopné dále diferencovat. Pozorovaný defekt vzniklý sníženým množstvím proteinu SMARCA5 má největší vliv na diferenciaci lymfocytů a jejich progenitorů a to zejména u B-lymfocytů, které jsou na množství proteinu SMARCA5 nejcitlivější, což vedlo k výraznému snížení jejich počtu v periferní krvi. Počet erytrocytů byl snížen pouze minimálně a myelocyty nebyly hypomorfní expresí SMARCA5 ovlivněny. Transgenní SMARCA5 model dokazuje, že ISWI ATPáza SMARCA5 je nepostradatelná pro správný vývoj krvetvorných buněk a to zejména lymfocytů. Tento výzkum přispívá cennými poznatky k prohloubení znalostí o tomto důležitém epigenetickém regulátoru, které mohou být využity při vývoji léčebných strategií pro poruchy krvetvorby.

## **Klíčová slova**

chromatin, Snf2h, Smarca5, ATPáza, myší model, krvetvorba, kmenové buňky, multipotentní progenitory