

Tytuł rozprawy doktorskiej:

Regulacja ekspresji genu *VDR* w czasie hematopoezy u myszy.

Streszczenie:

Witamina D₃ wykazuje szerokie spektrum działań biologicznych, które związane są m.in. z funkcjonowaniem gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz z funkcjonowaniem układu odpornościowego. Działanie hormonalnie aktywnej formy tej witaminy, nazywanej kalcytriolem, wyraża się poprzez aktywację receptora jądrowego, należącego do nadrodziny receptorów steroidowych. Receptor witaminy D (*ang.* Vitamin D Receptor, VDR) odpowiada za kontrolę ekspresji wielu genów, a najnowsze badania wskazują na związek między poziomem ekspresji tego receptora i rokowaniem u pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Przeciwnowotworowe działanie witaminy D₃, związane z działaniem jej wewnątrzkomórkowego receptora, polega na uruchomieniu procesu różnicowania komórek nowotworowych. Wpływ sygnalizacji VDR na komórki białaczkowe jest dobrze udokumentowany, ale jej znaczenie w procesie prawidłowej hematopoezy pozostaje wciąż słabo poznane. Choć badania potwierdzają obecność tego receptora w komórkach krwi, wiedza o pełnionej przez niego funkcji jest bardzo ograniczona. Nieznany jest także sam sposób regulacji ekspresji genu *VDR* w procesie krwiotworzenia.

Celem podjętych badań było poznanie mechanizmów odpowiadających za proces regulacji ekspresji genu receptora witaminy D w procesie hematopoezy. Prace prowadzono na mysim modelu badawczym, który stanowi najczęściej stosowany model do badań nad ludzką hematopoezą. W ramach przeprowadzonych prac zidentyfikowano promotor genu *VDR* wykorzystywany w komórkach krwi. Ustalono warianty końca 5' i wyznaczono punkty startu transkrypcji genu *VDR*. Wyznaczono profil ekspresji genu *VDR* w mysich komórkach krwi, a uzyskane wyniki potwierdziły hipotezę postulującą, iż aktywny transkrypcyjnie VDR jest obecny nie tylko w niektórych zróżnicowanych komórkach krwi, ale także w hematopoetycznych komórkach macierzystych i progenitorowych. Ustalono wzór metylacji promotora badanego genu oraz podjęto pierwszą próbę określenia elementów regulatorowych odpowiadających za wiązanie receptora VDR w obrębie *locus VDR*.

Uzyskane wyniki umożliwiają analizę porównawczą mechanizmów regulacyjnych charakterystycznych dla prawidłowych komórek hematopoetycznych z danymi dotyczącymi komórek nowotworowych. Umożliwia to ustalenie, które z obserwowanych zjawisk stanowią fizjologiczną normę, a które świadczą o zainicjowaniu procesów nowotworowych w komórkach krwi.