Rozprawa doktorska – Aleksandra Marchwicka

„Regulacja receptora dla witaminy D (VDR) przez dwie ścieżki sygnałowe”

Streszczenie

Ostre białaczki szpikowe (AML, *Acute Myeloid Leukemia*) są heterogenną grupą chorób charakteryzującą się akumulacją nieprawidłowych szpikowych komórek progenitorowych, które tracą zdolność do różnicowania i apoptozy. Bardzo atrakcyjnym i potencjalnie mniej toksycznym podejściem od tradycyjnej chemioterapii jest "terapia indukująca różnicowanie", która wykorzystuje związki, indukujące różnicowanie komórek nowotworowych z towarzyszącą utratą zdolności proliferacyjnej.

Kwas całkowicie *trans*–retinowy (ATRA) oraz 1α,25–dihydroksywitamina D_3 ($1,25D_3$) są aktywnymi związkami, które regulują proliferację i różnicowanie komórek. Oba związki wywierają działanie biologiczne poprzez swoje odpowiednie receptory jądrowe: receptory dla kwasu retinowego (RAR): α, β oraz γ i receptor dla witaminy D (VDR). $1,25D_3$ jest zdolna do indukowania różnicowania białaczkowych komórek blastycznych i białaczkowych linii komórkowych w kierunku monocytarnym, podczas gdy ATRA indukuje ich różnicowanie w kierunku granulocytów. Najbardziej skutecznym związkiem indukującym różnicowanie jest ATRA, który jest stosowany w leczeniu podtypu AML o nazwie ostra białaczka promielocytowa (APL, *Acute Promyelocytic Leukemia*). Chociaż takie związki jak $1,25D_3$ i ATRA mogą odwrócić blokadę dojrzewania, nadal pozostaje niewyjaśnione, dlaczego niektóre komórki wykazują zróżnicowaną wrażliwość na ich działanie. Dostępne dane dotyczące zastosowania $1,25D_3$ i ATRA w komórkach białaczkowych są niekiedy sprzeczne, wskazujące bądź na synergizm lub efekt addytywny, w zależności od linii komórkowej lub na wyraźny antagonizm.

W tej pracy podjęto próbę identyfikacji możliwych przyczyn oporności komórek AML na różnicowanie indukowane przez $1,25D_3$ i możliwe interakcje pomiędzy receptorami jądrowymi: RAR i VDR. W badaniach użyto białaczkowych linii komórkowych, które różnią się wrażliwością na $1,25D_3$ i na ATRA, jak również poziomem ekspresji odpowiednich receptorów jądrowych. Stwierdzono, że w komórkach AML gen *VDR* regulowany jest transkrypcyjnie przez ATRA, a głównym izotypem odpowiedzialnym za ten proces jest RARα. Ponadto, wykazano, że element cis–regulatorowy, używany przez RARα, znajduje się w regionie eksonu 1a promotora genu *VDR*. Wykazano również, iż konstytutywna aktywacja szlaku STAT1 w komórkach KG1 skutkuje zwiększoną ekspresją genów stymulowanych przez interferony (ISGs) oraz opornością na różnicowanie indukowane

przez 1,25D_3. Proces ten ulega odwróceniu przez zaburzenie struktury genu kodującego konstytutywnie aktywną kinazę FGFR1OP2 (FOP2)–FGFR.