

Urszula Nowak

Streszczenie w języku polskim

Hematopoeza to proces wieloetapowy, hierarchiczny, prowadzący do powstania wszystkich elementów morfotycznych krwi. 1,25-dihydroksywitaminy D (1,25D3) oraz kwas całkowicie trans retinowy (atRA) są aktywnymi związkami, które regulują procesy komórkowe, m.in. proliferację i różnicowanie komórek. Receptor dla witaminy D (VDR) oraz receptory dla kwasu retinowego (RAR) są obecne na większości komórek krwi. 1,25D3 jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, indukuje różnicowanie blastów w kierunku monocytarnym, natomiast atRA indukuje różnicowanie w kierunku granulocytów. Fuzja genu *RARA* z genem *PML* skutkuje zablokowaniem różnicowania się komórek linii mieloidalnej oraz niekontrolowaną proliferacją komórek krwi, co w konsekwencji prowadzi do inicjacji ostrej białaczki promielocytowej. RAR α bierze udział w regulacji transkrypcji genu VDR.

W pracy doktorskiej podjęto próbę oceny wpływu 1,25D3 oraz atRA na ekspresję genu *VDR* w prawidłowych ludzkich komórkach krwi na różnych etapach hematopoezy. W badaniach wykorzystano komórki pochodzące z krwi pępowinowej oraz obwodowej. W dalszej kolejności, postanowiono zbadać mechanizm epigenetyczny wyciszania genu *VDR* podczas różnicowania komórek krwi. Do badań wybrano prawidłowe komórki krwi, komórki linii białaczkowych oraz komórki od pacjentów z AML, następnie zbadano wzorce metylacji w regionie przy promotorze *VDR*. Ostatnim etapem była ocena wpływu inhibitorów metylotransferaz na komórki białaczkowe HL60.

Otrzymane wyniki wskazują, iż receptory VDR oraz RAR współdziałają ze sobą oraz pełnią ważną rolę w procesie hematopoezy. Ekspresja genu *VDR* i aktywność transkrypcyjna białka VDR zmienia się na kolejnych etapach różnicowania komórek krwi. Jednakże metylacja regionu promotorowego genu *VDR* nie jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za te różnice.