

Macierzyste komórki hematopoetyczne (HSC) są komórkami wyjtkowymi – dają początek wszystkim komórkom krwi, a jednocześnie nie mają zdolności do samoodnowy, dzięki czemu ich pula może być utrzymywana przez całe życie. Ich charakterystycznym cechem jest wyciszenie, czyli bardzo rzadkie podziały i niska aktywność metaboliczna. Dzięki temu ich DNA jest jedynie w minimalnym stopniu narażony na uszkodzenia. Z drugiej strony, jeżeli jednak do uszkodzenia DNA dojdzie, wyciszone komórki nie mogą w pełni wykorzystać mechanizmów naprawczych. Uruchamiają je dopiero po aktywacji.

W naszych wcześniejszych badaniach stwierdziliśmy, że enzym oksygenaza hemowa-1 (HO-1), który jest białkiem cytoplazmatycznym hamującym stres oksydacyjny, w komórkach HSC zachowuje się inaczej – zlokalizowany jest w jądrze, gdzie prawdopodobnie może oddziaływać z innymi białkami, wpływając na ich funkcje. Wydaje się, że mogą w ród nich być białka naprawiające DNA.

Wiemy już, że jeżeli w komórkach HSC nie ma HO-1 to komórki takie mają więcej uszkodzonego DNA, szybciej się dzielą i szybciej się starzeją. Przypuszczamy, że brak HO-1 powoduje nasilenie podziałów, co zwiksza stres oksydacyjny i ryzyko uszkodzenia DNA. Można by się domyślać, że taka aktywacja powinna jednocześnie zwikszać skuteczność naprawy. Przypuszczamy jednak, że brak HO-1 utrudnia działanie białek naprawczych z którymi HO-1 prawdopodobnie współpracuje. Celem projektu jest weryfikacja tych przypuszczeń. **Chcemy zrozumieć jaki jest wpływ HO-1 na powstawanie uszkodzonego DNA oraz jaka jest jej rola w procesach naprawczych i utrzymywaniu stabilności genomu.**

Do wiadzenia będą prowadzone na komórkach HSC i powstających z nich komórkach progenitorowych izolowanych od myszy typowych i myszy pozbawionych HO-1. Komórki takie będą badane in vitro lub po przeszczepieniu do typowych myszy. Analizy będą polegać na określeniu poziomu uszkodzonego DNA, sprawdzaniu ekspresji genów związanych z naprawą DNA, lokalizacji i funkcji białek naprawczych, obecności mutacji, oraz badaniu odtwarzania układu krwiotwórczego przez HSC pozbawione HO-1 lub z wprowadzonymi zmienionymi formami HO-1 (nieaktywnymi enzymatycznie, mogące przebywać tylko w cytoplazmie lub tylko w jądrze).

Realizacja projektu pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów zabezpieczających komórki krwiotwórcze przed uszkodzeniami DNA i powstawaniem mutacji.