

## Popularnonaukowe streszczenie projektu

### 1. Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza

Hematopoetyczne komórki macierzyste (HSC) dają początek wszystkim komórkom krwi. Precyzja działania HSC wymaga jednak skutecznego systemu kontroli podziałów komórkowych jakim podlegają. W naszych dotychczasowych badaniach prowadzonych na modelu mysim zaobserwowaliśmy, iż jednym z regulatorów poprawnego działania cyklu komórkowego w HSC może być oksygenaza hemowa-1 (HO-1).

HSC pozbawione HO-1 częściej się dzielą i zwiększają swoją liczbę w szpiku kostnym myszy. Wykazują również zaburzone funkcje i zwiększony poziom uszkodzeń materiału genetycznego. **Podejrzewamy, iż HO-1 może odgrywać kluczową rolę w kontroli podziałów komórkowych HSC. Jednym z jej zadań może być wpływanie na decyzję, czy komórka powinna przejść do dalszej fazy cyklu, czy zostać usunięta w związku akumulacją uszkodzeń DNA.** W niniejszym projekcie chcielibyśmy zweryfikować tę hipotezę i zgłębić mechanizmy rządzące podziałami HSC.

### 2. Zastosowana metoda badawcza/metodyka

Aby zweryfikować wpływ HO-1 na regulację cyklu komórkowego w pierwszej kolejności planujemy porównać poziom aktywnych form białek regulujących podziały komórkowe pomiędzy myszami pozbawionymi (HO-1<sup>-/-</sup>) i posiadającymi HO-1 (HO-1<sup>+/+</sup>). Nasze wyniki wstępne pokazują, iż poziom danych genów jest znacząco zmieniony w przypadku HSC HO-1<sup>-/-</sup>, nie wiemy jednak czy zmiany te występują również na poziomie białkowym.

Postulujemy również, iż brak HO-1 może prowadzić do zaburzenia trwania cyklu komórkowego w HSC, a HSC HO-1<sup>-/-</sup> ulegają większej liczbie podziałów każdego dnia. Zaburzenia długości cyklu tłumaczyłoby wzrost uszkodzeń DNA – komórki takie nie miałyby czasu na poprawną kontrolę materiału genetycznego. Aby zweryfikować tę hipotezę planujemy przeprowadzenie eksperymentu *in vivo*, w którym to komórki myszy HO-1<sup>-/-</sup> i HO-1<sup>+/+</sup> będą znakowane związkiem interkalującym nowo syntetyzowane DNA, BrdU. Sprawdzając procent komórek, w których związek się przyłączył będziemy w stanie określić czas trwania cyklu i ilość podziałów jakim ulegają HSC każdego dnia. Określimy również poziom HSC, które powinny być usunięte przez organizm w związku z posiadaniem uszkodzeniami.

Większa liczba podziałów HSC HO-1<sup>-/-</sup> może prowadzić do szybszego tempa skracania telomerów, struktur ochraniających końce chromosomów. Planujemy porównać długość telomerów pomiędzy komórkami HSC HO-1<sup>-/-</sup> i HO-1<sup>+/+</sup>, stosując nowatorskie podejście pomiaru długości telomerów w pojedynczych komórkach, a także pomiar przy użyciu znakowania telomerów sondami fluorescencyjnymi.

Wszystkie zaproponowane przez nas metody zostały dostosowane do niewielkiej liczby HSC, jakie możemy wyizolować z pojedynczej myszy.

### 3. Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki

Badanie HO-1 w regulacji cyklu komórkowego w HSC jest nowatorskim podejściem. Istnieją doniesienia sugerujące, iż HO-1 może oddziaływać z niektórymi białkami naprawy DNA oraz wpływać na czynniki transkrypcyjne. Żadna grupa badawcza nie zauważyła jednak związku pomiędzy HO-1 a prawidłowym działaniem tak podstawowego procesu jakim jest cykl komórkowy.

Wyniki z przeprowadzonych doświadczeń mogą z powodzeniem stać się niezastąpionym źródłem wiedzy dla środowiska naukowego zainteresowanego tematem regulacji podziałów komórkowych. Co więcej, wgląd w mechanizmy kontroli proliferacji HSC niewątpliwie przyczyni się do lepszego poznania biologii komórek macierzystych. Umiejętność indukcji lub zahamowania podziałów HSC może być w przyszłości z powodzeniem wykorzystana w terapii chorób układu hematopoetycznego.