**Streszczenie**

**Czynniki molekularne determinujące wrażliwość komórek ludzkich białaczek i chłoniaków na kalcytriol i takalcytol**

Przeprowadzone badania miały na celu zrozumienie różnic we wrażliwości komórek ludzkich białaczek i chłoniaków na zahamowanie proliferacji przez kalcytriol i takalcytol. Oceniono wpływ tych substancji na dziewięć linii komórek nowotworowych pochodzenia mieloidalnego i limfoidalnego, a następnie sprawdzono czy stopień wrażliwości jest zależny: od pochodzenia liniowego i stopnia zróżnicowania komórek, obecności komórek aneuploidalnych, cyklu komórkowego i białek regulujących ten proces, ilością receptorów odpowiadających za biologiczną aktywność badanych substancji, polimorfizmu klasycznego receptora witaminy D oraz cząsteczek miRNA, które mogą zarówno w sposób pośredni jak i bezpośredni wpływać na wrażliwość komórek ludzkich białaczek i chłoniaków na zastosowanie kalcytriolu i takalcytolu.

Uzyskane wyniki badań wskazują, że wrażliwość komórek ludzkich białaczek i chłoniaków na kalcytriol i takalcytol zależy od pochodzenia liniowego i stopnia zróżnicowania komórek. Zdecydowanie bardziej wrażliwe okazały się komórki pochodzenia mieloidalnego niż komórki pochodzenia limfoidalnego. Również obecność translokacji chromosomowych związanych z agresywnym przebiegiem choroby, opornością na apoptozę oraz prowadzących do powstania białek fuzyjnych, zwiększała wrażliwość komórek białaczek i chłoniaków na kalcytriol i takalcytol. Podobnie, obecność komórek aneuploidalnych wiązała się z większą wrażliwością na badane substancje. We wrażliwych na kalcytriol i takalcytol komórkach ostrej białaczki obserwowano wzrost poziomu antygenów różnicowania takich jak CD11b oraz CD14, a także indukcję procesu autofagii po traktowaniu badanymi substancjami. Jednoczesne podwyższenie poziomu białka obu receptorów zdolnych do wiązania kalcytriolu i takalcytolu: receptora wiążącego witaminę D – VDR oraz 1,25D3 –MARRS zanotowano tylko w komórkach białaczek wrażliwych na stosowane substancje. Obecność polimorfizmu *FokI* odpowiedzialnego za powstanie dwóch form białka receptora witaminy D –VDR oraz haplotypu „baT” była charakterystyczna dla komórek wrażliwych na kalcytriol i takalcytol. Również status p53 może być odpowiedzialny za wrażliwość komórek, gdyż w komórkach wrażliwych obserwowano niezmutowaną formę p53, natomiast wszystkie komórki niewrażliwe charakteryzowały się obecnością zmutowanej formy p53. Przeprowadzone badania sugerują, że dwie cząsteczki miRNA: miR-27 oraz miR-125b mogą odgrywać kluczową rolę w aktywności kalcytriolu i takalcytolu w komórkach poprzez obniżanie poziomu receptora witaminy D – VDR, biaka p53 i czynnika transkrypcyjnego NFκB, jednak do potwierdzenia tych obserwacji niezbędne są dodatkowe badania.

Przeprowadzone badania wskazują, że wrażliwość komórek ludzkich białaczek i chłoniaków nie jest determinowana przez jeden czynnik molekularny, lecz jest efektem współdziałania kilku czynników molekularnych obecnych w komórce.