

1. Raziskovalna organizacija:

Univerza v Ljubljani, *Fakulteta za farmacijo*

2. Ime in priimek mentorja:

Janja Marc

3. Področje znanosti iz šifranta ARRS:

3.07 Metabolne in hormonske motnje

4. Kontaktni e-naslov mentorja:

janja.marc@ffa.uni-lj.si

5. Kratak opis programa usposabljanja:

Tema doktorske naloge in raziskav mladega raziskovalca v obdobju 2015-2018 bodo usmerjene v proučevanje uravnavanja tistih bioloških procesov, v katerih sodeluje RANKL, ligand ki po vezavi na svoj receptor uravnava proliferacijo in diferenciacijo celic. Razumevanje teh procesov bo pripomoglo k lažjemu nadzoru npr. zaviranju teh procesov z denosumabom, monoklonskim protitelesom protti RANKL, ki se že uporablja za zdravljenje osteoporoze in kostne metastatske bolezni.

Vloga RANKL ni omejena samo na stimulacijo zorenja osteoklastov, kar je bilo mmnenje do sedaj. Nove študije so dokazale njegovo prisotnost in vlogo v že prej omenjenih osteoblastih, osteocitih ter drugih celicah kot so limfociti T in B, epiteljske celice dojk, keratinociti, vaskularne endotelijske celice, sinovijski fibroblast, celice znotraj periodontalnega sistema in hipertrofični hondrociti. Čeprav je bilo v preteklih letih vložena veliko truda v razumevanje RANKL in njegovega signaliziranja, je presenetljivo malo znanega o regulaciji izražanja samega regulatorja RANKL

Cilj doktorske naloge bo identificirati regulatorje izražanja RANKL v območju 1000 bp navzgor od začetka transkripcije in ugotoviti, kako le-ti vplivajo na njegovo izražanje. Za boljše razumevanje dinamike procesa vezave DNA in proteinov nameravamo po identifikaciji regulatorjev oceniti tudi način njihove interakcije z enovijačno DNA. Strukturne študije bomo opravili z visoko ločljivostno NMR spektroskopijo, s katero se bomo osredotočili na ugotavljanje nekanoničnih zvitji DNA in interakcijo tako zvite DNA s proteini, ki so vpleteni v transkripcijo gena RANKL. Delo doktoranda bo usmerjeno v *priprava konstruktov promotor-reporter, mestno specifična mutagenezo pomembnejših promotorskih regij, študija interakcij DNA/Proteini, ter potrditev vloge promotorja na tkivnem nivoju z uporabo imunohistokemija in PCR v realnem času.*

Pričakujemo, da bodo rezultati predlaganega projekta pomembno pripomogli k odkrivanju novih transkripcijskih faktorjev in s tem k razlagi in razumevanju nadzora nad izražanjem RANKL takompri kostnih kot tudi pri drugih boleznih.