

Resumé (Danish summary)

Multipotente mesenchymale stam celler (MSC) i knoglemarven spiller en central rolle i vedligeholdelse af knogle homøostase ved at bidrage til populationer af celler omkring skelettet inklusive knogle-dannende osteoblaster og lipid-opbevarende adipocyter. Differentiering af MSCer er reguleret af bestemte transkriptionelle netværk som ved aktivering af stimuli fra miljøet driver udtrykket af specifikke osteoblast og adipocyt gen programmer. Forståelse af hvordan disse transkriptionelle netværk virker kan potentielt bidrage til at man medicinsk kan styre MSC differentiering. Dette har f.eks. et vævs regenerativt potentiale.

Denne afhandling undersøger hvordan glukokortikoider gennem aktivering af glukokortikoid receptoren påvirker osteoblast og adipocyt differentiering. Glukokortikoider er steroid hormoner der produceres naturligt i kroppen og som grundet deres immunmodulerende egenskaber ofte bruges til behandling af inflammatoriske og auto-immune sygdomme. Selvom glukokortikoider er krævet for at MSCer kan differentiere til osteoblaster og adipocyter, så er behandling af patienter med glukokortikoider associeret med nedbrydning af knogle vævet og udvikling af osteoporosis. Sidstnævnte sker som en konsekvens af nedsat osteoblast differentiering (gennemgået i **kapitel 1**).

Denne afhandling bruger en genomics tilgang til at undersøge hvordan glukokortikoider påvirker osteoblast og adipocyte differentiering af humane telomerase-immortaliseret MSCer (hMSC-TERT4). **Kapitel 2** diskuterer tekniske aspekter af chromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-seq) teknikken, en central teknik til at globalt kortlægge interaktioner mellem protein og DNA. **Kapitel 3** undersøger osteoblast og adipocyt specifikke og dosis afhængige effekter af glukokortikoider på hMSC-TERT4 osteoblast og adipocyte differentiering. Her vises hvordan aktivering af glukokortikoid receptoren er nødvendig for etablering af tidlig 24 timers osteoblast og adipocyt differentierings gen programmer. Her vises yderligere hvordan høj glukokortikoid koncentration hæmmer hMSC-TERT4 osteoblast differentiering ved at hæmme aktiveringen af osteoblast gen programmer selektivt på sene tidspunkter af differentieringen. **Kapitel 4** undersøger hvordan glucocorticoid receptoren snakker sammen med vitamin D receptoren, en anden aktiverende faktor i osteoblast differentieringen, og afslører et generelt kooperativt sammenspil mellem receptorerne i hMSC-TERT4 celler der modtager akut stimulering med receptor ligander. **Kapitel 5** undersøger den molekylære basis for glukokortikoid receptor-medieret gen aktivering og repression. Her benyttes en data-drevet maskine-lærings strategi udviklet i samarbejde med Babu gruppen (Laboratory of Molecular Biology, UK) til at identificere karakteristika af glucocorticoid receptor aktiveret og represseret genomiske områder. På baggrund af dette foreslås det at aktivering og repression involverer forskellige mekanismer. **Kapitel 6** præsenterer resultater fra et samarbejde med Kalkhoven gruppen (University Medical Center Utrecht, NL) hvor vi har karakteriseret hvordan to nyligt opdaget mutationer skyldt i familial partial lipodystrophy type 3 i proteinet peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) påvirker dette proteins evne til at regulere gene aktivitet. Ved brug af ChIP- og RNA-seq kan vi vise, at begge mutationer fører til en lignende og delvis nedsættelse af PPAR γ 's evne til at binde til PPAR respons elementer i DNA og dermed hæmmer proteinets evne til at aktivere gener.