

Projekt został podjęty w celu wyjaśnienia molekularnego mechanizmu nowotworowej transformacji komórek macierzystych/progenitorowych nadnerczy powodowanej przez czynnik transkrypcyjny GATA-4, hormon luteinizujący (LH) i jego receptor (LHCGR). Nowotwory nadnerczy są powszechnymi (obecne u około 3-7% populacji), w większości przypadków łagodnymi zmianami (gruczolaki). Nowotwory złośliwe kory nadnerczy są rzadkie (2-5 przypadków na milion), charakteryzują się agresywnym przebiegiem i bardzo złym rokowaniem, występują częściej u kobiet niż u mężczyzn. Nieleczony nowotwór złośliwy daje przerzuty najczęściej do wątroby, płuc i kości.

Komórki macierzyste odgrywają bardzo ważną rolę w rozwoju. To one tworzą główną masę komórkową na wczesnym etapie rozwoju embrionalnego. Ich cechą charakterystyczną jest zdolność do nieograniczonych podziałów (dzięki mechanizmowi samoodnawiania) oraz różnicowania (tj. przekształcania się strukturalnie i funkcjonalnie) do innych typów komórek. Różnicują się i umożliwiają rozwój organizmów z wyspecjalizowanymi tkankami i narządami pełniącymi określone funkcje. W organizmach dorosłych liczba komórek macierzystych jest niewielka. Przewodzą komórki progenitorowe lub prekursorowe (zróżnicowane komórki macierzyste), które wciś mogłyby dać początek kilku różnym typom komórek, z reguły o podobnych właściwościach i pochodzeniu. Przykładem takich komórek są dorosłe komórki macierzyste/progenitorowe nadnerczy. Nadnercza są parzystym gruczołem endokrynnym, produkującym istotne dla organizmu hormony takie jak: kortyzol, aldosteron, kortykosteron, noradrenalina i adrenalina. Nisz (miejsce bytowania) dla komórek macierzystych/progenitorowych jest torebka nadnerczy, która przez dziesięciolecia, uznawana była za strukturę zapewniającą jedynie integralność gruczołu. Fizjologicznie komórki macierzyste/progenitorowe nadnerczy są odpowiedzialne za ich regenerację i utrzymanie homeostazy poprzez zastępowanie komórek obumarłych. Zdarza się, że proces różnicowania się komórek macierzystych/progenitorowych wymyka się spod kontroli mechanizmów regulacyjnych, co skutkuje ich transformacją neoplastyczną i rozwojem nowotworu. Mechanizm procesu nowotworowej transformacji komórek macierzystych/progenitorowych pozostaje nieznany.

Ostatnie badania sugerują, że czynnik transkrypcyjny GATA-4 i receptor hormonu luteinizującego/choriongonadotropiny (LHCGR), jako jedne z wielu czynników, mogą indukować/modulować proces transformacji nowotworowej komórek macierzystych/progenitorowych kory nadnerczy, szczególnie u osobników z podwyższonym poziomem gonadotropin (LH, FSH; hormony regulujące funkcje rozrodcze). GATA-4 należy do rodziny czynników transkrypcyjnych GATA wiążących się z motywem „GATA” w DNA obecnym w promotorach wielu genów. Jest ważnym regulatorem wielu procesów komórkowych. W okresie płodowym, zarówno ludzkie jak i mysie zdrowe nadnercza wykazują ekspresję GATA-4, która zanika u osobników dorosłych na poziomie białkowym. W czasie nowotworzenia w korze nadnerczy u ludzi i myszy ekspresja GATA-4 gwałtownie wzrasta. LHCGR jest receptorem dla hormonu luteinizującego (LH) i gonadotropiny kosmówkowej (CG) występującym głównie w jądrach i jajnikach. Ekspresję LHCGR potwierdzono również w wielu tkankach pozagonadalnych takich jak: macica, nadnercza czy gruczoł mlekowy. LHCGR należy do rodziny białek transmembranowych wiążących się z białkami G. Jego aktywacja jest związana z regulacją wielu istotnych procesów rozrodczych. Podobnie jak w przypadku GATA-4, jego ekspresja jest silnie podwyższona w tkance nowotworowej kory nadnerczy.

W proponowanym projekcie, używając nowoczesnych metod biologii molekularnej (zwierzęta transgeniczne, indukcja ekspresji genów w liniach komórkowych) oraz zaawansowanych technik w hodowli komórkowych (nieumiertelnianie komórek, różnicowanie komórek macierzystych *in vitro*). Cel projektu chcemy osiągnąć poprzez realizację następujących zadań badawczych: 1) izolacja, nieumiertelnienie i funkcjonalna charakteryzacja linii komórek neoplastycznych kory nadnerczy typu A i B uzyskanych od myszy transgenicznych 21-OH-GATA-4, 2) opracowanie i zoptymalizowanie protokołu transformacji neoplastycznej komórek macierzystych/progenitorowych kory nadnerczy indukowanej GATA-4 *in vitro*, 3) określenie roli FOG-2 (kofaktora GATA-4) i 4) LHCGR w procesie nowotworzenia w korze nadnerczy indukowanego GATA-4/gonadotropinami. Wyniki planowanych badań będą bardzo ważne dla zrozumienia mechanizmów molekularnych leżących u podstaw interakcji pomiędzy GATA-4/FOG-2, LHCGR i LH podczas transformacji nowotworowej KM/P w korze nadnerczy. Poruszony problem badawczy ma również znaczenie kliniczne ze względu na ekspresję GATA-4 i LHCGR w nowotworach nadnerczy, szczególnie u kobiet po menopauzie w warunkach podwyższonego poziomu gonadotropin. Wyniki badań publikowane w renomowanych czasopiśmie naukowych, a także na międzynarodowych konferencjach naukowych. Jesteśmy przekonani, że dla środowiska naukowego i medycznego nasze wyniki będą interesujące i obiecujące.