

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Skóra jako bariera fizyczna, immunologiczna i biochemiczna składa się m. in. z keratynocytów, będących na różnym etapie zróżnicowania, proliferujących z warstwy podstawowej naskórka ku warstwie rogowej. Keratynocyty to wyspecjalizowane komórki odpowiedzialne za tworzenie bariery, utrzymywanie prawidłowej odpowiedzi immunologicznej oraz spójności pomiędzy poszczególnymi komponentami skóry. W warunkach fizjologicznych produkują one cytokiny, których profil może ulec zmianie pod wpływem bodźców zewnętrznych, co prowadzi do ostrych lub przewlekłych procesów zapalnych, będących istotnym problemem m.in. w dermatologii. Do najczęstszych chorób skóry należą łuszczyca oraz nowotwory skóry.

Łuszczyca jest przewlekłą, nawracającą chorobą zapalną skóry, która występuje u 1% do 3% ludzkiej populacji. Etiopatogeneza choroby nie jest w pełni poznana - bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i immunologicznych, w tym zwiększona proliferację keratynocytów pod wpływem aktywowanych limfocytów T oraz działanie cytokin prozapalnych (w tym IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α). Rak skóry jest jednym z najczęstszych występujących postaci raka u ludzi. Do najczęstszych nowotworów skóry zalicza się rak podstawnokomórkowy oraz kolczystokomórkowy. Kilka czynników ryzyka, w tym długotrwałe narażenie na działanie promieniowania słonecznego, immunosupresja oraz czynniki genetyczne, mogą sprzyjać rozwojowi raka skóry i dysplazji naskórka.

Wiele modulatorów uczestniczących w kontroli procesów zapalnych pełni ważną rolę w utrzymaniu homeostazy skóry. Rodzina *Zc3h12a* koduje 4 białka m. in. białko MCPIP1, który jest negatywnym regulatorem stanu zapalnego. Białko to dzięki swojej aktywności RNazy może degradować mRNA cytokin prozapalnych takich jak IL-1 β , IL-6, co wskazuje na jego dużą rolę w regulacji stanu zapalnego. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że MCPIP1 jest również negatywnym regulatorem czynników transkrypcyjnych NF- κ B oraz AP1, które kontrolują szereg procesów komórkowych obejmujących proliferację, różnicowanie czy apoptozę. Najnowsze badania nad rolą MCPIP1 wskazują na jego prawdopodobne zaangażowanie w przebiegu rozwoju łuszczycy. Gen *Zc3h12a* może być istotny w rozróżnieniu skóry prawidłowej od skóry ze zmianami łuszczycowymi. Badania dotyczące funkcji białka MCPIP1 wskazują, że może ono działać na wielu płaszczyznach. Jednakże, dotychczas brak badań wskazujących na bezpośredni udział MCPIP1 w regulacji fizjologii i procesów patofizjologicznych skóry. **Dlatego nadrzędnym celem niniejszego projektu będzie określenie roli białka MCPIP1 w fizjologii i patofizjologii naskórka przy użyciu mysiego modelu naskórka pozbawionego genu *Zc3h12a* (cKO).**

Proponowane badania zostaną przeprowadzone na kilku poziomach. Na początku wykorzystując techniki zaadaptowane do badań czynności naskórka scharakteryzujemy fenotyp oraz morfologię naskórka pozbawionego genu kodującego białko MCPIP1 u myszy. Dodatkowo, przeprowadzona zostanie globalna analiza transkryptomu naskórka myszy cKO. Następnie wykorzystując myszy model łuszczycy, techniki histologiczne oraz spektrometrie mas i sekwencjonowanie nowej generacji, sprawdzimy czy istotnie MCPIP1 jest zaangażowany w proces patogenezy łuszczycy. W ostatniej części projektu przy użyciu mysiego modelu nowotworu skóry, sprawdzimy jak MCPIP1 wpływa na rozwój oraz proces przerzutowania nowotworu.

W wyniku realizacji niniejszego projektu badawczego spodziewamy się przede wszystkim opisanie szczegółowej roli białka MCPIP1 w kontroli procesów fizjologicznych naskórka. Dodatkowo, dostarczymy informacji na temat potencjalnego udziału MCPIP1 w patogenezie łuszczycy oraz nowotworze skóry, co przyczyni się do lepszego zrozumienia podłoża molekularnego tych wciąż zagadkowych chorób.