

Celem proponowanego projektu badawczego jest określenie roli, jaką pełni białko MCP1P1 (z ang. Monocyte Chemoattractant Protein-Induced Protein 1) w aktywacji i uszkodzeniu komórek śródbłonna w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD). MCP1P1 należy do grupy kluczowych białek odpowiedzialnych za negatywną regulację odpowiedzi zapalnej. MCP1P1 skraca okres półtrwania transkryptów mRNA, a co za tym idzie - również poziomu białka dla wielu cytokin prozapalnych takich jak: interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), czy interleukina 6 (IL-6). Proponowany projekt badawczy ma na celu określenie roli białka MCP1P1 w regulacji biologicznych funkcji, jak również w powstawaniu dysfunkcji komórek endotelialnych, a w szczególności endotelialnych komórek LSEC. Nasza hipoteza obejmuje założenie, że warunkowe wyłączenie genu kodującego białko MCP1P1 w leukocytach linii mieloidalnej, bądź w hepatocytach zainicjuje produkcję cytokin prozapalnych przez te komórki zmieniając tym samym funkcję i strukturę endotelium, przyczyniając się w ten sposób do progresji symptomów NAFLD.

W celu wykonania proponowanego projektu badawczego planujemy posłużyć się transgenicznymi myszami pozbawionymi białka M $c$ p1p1 w hepatocytach oraz leukocytach linii mieloidalnej. Warto podkreślić, że myszy konieczne do badań są obecnie z powodzeniem hodowane w zwierzętarni Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Ponadto, wykorzystamy również komórki izolowane z tych zwierząt (hepatocyty oraz makrofagi) pozbawione białka M $c$ p1p1.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest chorobą przewlekłą dotykającą 20 – 30% osób zamieszkujących kraje wysoko rozwinięte. Warto dodać także, że u 70% osób cierpiących na cukrzycę typu 2, jak również u 90 % pacjentów ze stwierdzoną znaczną otyłością obserwujemy się współwystępowanie NAFLD. NAFLD jest definiowane poprzez nadmierną akumulację lipidów w hepatocytach pomimo nie nadużywania przez pacjenta alkoholu. Co więcej, wykazano, że NAFLD towarzyszy przewlekły stan zapalny organizmu, którego objawem klinicznym jest podniesiony osoczowy poziom cytokin prozapalnych. Pomimo tego, że zarówno nadmierna akumulacja tłuszczu, jak i lokalnie występujący stan zapalny wątroby są czynnikami warunkującymi uszkodzenie śródbłonna oraz rozwój i progresję NAFLD nieznana jest w tym aspekcie rola białek działających przeciwwzajemnie m.in. białka MCP1P1.

Planowane eksperymenty pozwolą na zbadanie nowych mechanizmów zaangażowanych w funkcjonowanie komórek śródbłonna. Naszym zdaniem wykazanie istotnej roli MCP1P1 w biologii endotelium może przyczynić się do opracowania nowych terapii medycznych. Związki, które hamują degradację MCP1P1 mogą być w przyszłości wykorzystane do projektowania nowych leków stosowanych w terapii przewlekłego stanu zapalnego.