

## Tytuł: Wyjaśnienie antyfibrotycznej roli Mcpip1 w wątrobie

Głównym celem projektu jest **wyjaśnienie antyfibrotycznej roli MCPIP1** (ang. *Monocyte chemoattractant protein-induced protein 1*) **w wątrobie**.

Zwłóknienie wątroby często towarzyszy chorobom takim jak niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, infekcja HCV, alkoholowa choroba wątroby, choroby cholestatyczne oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Zwłóknienie charakteryzuje się zwiększoną depozycją macierzy zewnątrzkomórkowej, co jest wynikiem reakcji wątroby na długotrwałe, powtarzalne uszkodzenia. Macierz zewnątrzkomórkowa zastępuje uszkodzone komórki, formując bliznę, co zaburza budowę wątroby i może skutkować upośledzeniem funkcji tego organu. Końcowym stadium długotrwałego, nieleczzonego zwłóknienia jest marskość wątroby, która dotyczy setek milionów ludzi na całym świecie. Głównymi klinicznymi konsekwencjami marskości wątroby są nadciśnienie wrotne oraz niewydolność wątroby. Szacuje się, że marskość wątroby odpowiada za śmierć ponad miliona osób rocznie na całym świecie. Jedyną możliwością terapeutyczną dla pacjentów cierpiących na zdekompensowaną marskość wątroby jest przeszczep tego organu. Marskość jest wiodącą przyczyną przeszczepów wątroby u osób dorosłych w Europie – między 1988 a 2013 rokiem przeprowadzono z tego powodu ok. 60 000 zabiegów. Zwłóknienie jest także związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego, który także jest jedną z głównych przyczyn przedwczesnej śmierci. Obecnie, najbardziej efektywnym sposobem eliminacji zwłóknienia jest usunięcie czynnika profibrotycznego poprzez leczenie pierwotnej przyczyny choroby wątroby. Jednakże, w wielu przypadkach ten czynnik nie może zostać wyeliminowany bądź też wycofanie choroby może nie być na tyle szybkie, by zapobiec poważnym uszkodzeniom wątroby. Prowadzone są badania kliniczne, których celem jest testowanie efektów różnych antyfibrotycznych leków, ale efektywność tych związków często zależy od podłoża choroby, więc nie każdy pacjent mógłby być leczony w ten sam sposób. Co ważne, pomimo obszernych badań w tym temacie, efektywna terapia dla osób cierpiących na zwłóknienie wątroby nie została dotychczas opracowana.

Białko MCPIP1 kodowane przez gen *ZC3H12A* degradowuje transkrypty białek zaangażowanych np. w procesy zapalne. Obecnie, wyniki dotyczące roli MCPIP1 w procesie fibrogenyzy są sprzeczne. Z danych literaturowych wiadomo, iż pod wpływem SiO<sub>2</sub> MCPIP1 aktywuje szlaki sygnałowe, które mogą odpowiadać za rozwój zwłóknienia płuc, jednakże uzyskane przez nas wyniki wstępne pokazują, iż usunięcie Mcpip1 w hepatocytach wpływa na rozwój zwłóknienia wątroby u myszy. Dlatego też, określenie roli MCPIP1 w kontekście zwłóknienia wątroby, byłoby zasadne.

Na podstawie uzyskanych przez nas wyników wstępnych oraz danych literaturowych, postulujemy, iż MCPIP1 może być ważnym inhibitorem rozwoju zwłóknienia wątroby.

Nasz projekt ma na celu rozszerzenie wiedzy dotyczącej zaangażowania MCPIP1 w proces fibrogenyzy w wątrobie. W pierwszym kroku, określimy poziom Mcpip1 w komórkach zaangażowanych w zwłóknienie wątroby (hepatocyty, komórki gwiaździste wątroby, komórki Kupffera) wyizolowanych z myszy, uprzednio traktowanych tetrachlorkiem wodoru w celu indukcji rozwoju zwłóknienia wątroby. Po drugie, planujemy zbadanie molekularnego mechanizmu odpowiadającego za rozwój zwłóknienia wątroby u myszy z delecją Mcpip1 w hepatocytach. Badania przesiewowe takie jak sekwencjonowanie nowej generacji oraz białkowa spektrometria mas próbek uzyskanych z wątrób tych myszy, pozwolą na odkrycie występujących w tym przypadku czynników profibrotycznych, które następnie zostaną zbadane używając badań molekularnych i *in vitro*. Ponadto, określimy czy nadekspresja genu *Zc3h12a* w mysiej wątrobie osłabi rozwój zwłóknienia, pod wpływem traktowania tetrachlorkiem wodoru.

Wierzmy, że wyniki badań zaplanowanych w ramach tego projektu pomogą w zrozumieniu mechanizmu odpowiedzialnego za zaangażowanie MCPIP1 w rozwój zwłóknienia wątroby. Mamy nadzieję, że uzyskane wyniki będą mogły mieć wpływ na opracowanie nowych terapeutycznych strategii leczenia zwłóknienia wątroby.