

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie. Zachorowalność na HCC jest prawie 2-7 razy wyższa u mężczyzn w porównaniu do kobiet, jednak ten stosunek waha się w zależności od kraju. Istnieje kilka możliwych alternatyw tej dysproporcji: jedną z nich jest zależność rozwoju HCC od hormonów płci. Badania dowodzą, że żeńskie hormony płci – estrogeny, wykazują działanie protekcyjne, natomiast męskie promują progresję HCC. Dokładniej, estrogeny hamują produkcję kilku cytokin prozapalnych, czyli białek stymulujących aktywność układu odpornościowego. Natomiast, długotrwałe pobudzenie układu immunologicznego prowadzi do rozwoju stanu zapalnego, a w konsekwencji indukcji HCC. Z uwagi na niewystarczającą wiedzę odnośnie dysproporcji pomiędzy płciami w rozwoju HCC do badań wykorzystuje się wiele modeli mysich, jednym z nich jest podanie myszom karcynogenu - dietylnitrozaminy (DEN). Zazwyczaj wykorzystywane są myszy w wieku 7 do 15 dni, ponieważ ich wątroba jest najbardziej podatna na karcynogenezę. Z przeprowadzonych dotąd badań wynika, że długotrwała ekspozycja na DEN prowadzi do rozwoju HCC u prawie 100% samców po 32-36 tygodniach, natomiast u samic skuteczność waha się w granicach 10-30%.

Jednym z regulatorów stanu zapalnego jest białko MCPIP1, które dzięki aktywności rybonukleazowej reguluje poziom cytokin prozapalnych. Ponadto, MCPIP1 odgrywa protekcyjną rolę w raku piersi oraz jasnokomórkowym raku nerki (ccRCC). Białko MCPIP1 hamuje również biogenezę niektórych mikroRNA - małych cząsteczek RNA, które poprzez regulację ekspresji genów wpływają na wiele procesów komórkowych w warunkach prawidłowych i stanach patologicznych np. wzrost guza i przerzutowanie.

Podczas badań wstępnych podaliśmy DEN myszom kontrolnym oraz pozbawionym białka MCPIP1 w wątrobie. Otrzymane wyniki wskazują, że efektywność indukcji HCC po podaniu DEN różni się między płciami i jest zależna od ekspresji MCPIP1. Grupy samców nie wykazują istotnych różnic. W przypadku samic kontrolnych nie odnotowano rozwoju guzów, natomiast u samic pozbawionych białka MCPIP1 guzy rozwinęły się prawie w 100%. Ponadto, wyniki wskazują na inny mechanizm rozwoju HCC u samic i samców myszy.

Celem projektu jest zbadanie molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za różnice w rozwoju HCC u kobiet i mężczyzn. W oparciu o aktualną wiedzę zakładamy, że białko MCPIP1 może modulować ścieżkę sygnałową dla estrogenów. Ponadto przypuszczamy, że progresja HCC u samic myszy z niedoborem białka MCPIP1 jest regulowana przez niektóre miRNA. Projekt jest innowacyjny i przyczyni się do poszerzenia obecnego stanu wiedzy, gdyż udział białka MCPIP1 w progresji HCC oraz wpływ białka MCPIP1 na szlak sygnałowy dla estrogenów nie został dotychczas zbadany.