

Głównym celem projektu jest zbadanie, w jaki sposób RNaza Mcpip1 wpływa na utrzymanie homeostazy cholangiocyty.

Cholangiocyty wyściełają wewnątrzwątrobowe przewody żółciowe i stanowią 3-5% populacji komórek wątroby. Komórki te odgrywają ważną rolę w wielu fizjologicznych procesach w wątrobie, głównie w regulacji przepływu i składu żółci. Choroby dróg żółciowych zwane są cholangiopatiami. Większość z nich to złożone przypadłości o nieznannej etiologii i patogenezie, takie jak pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. *Primary biliary cholangitis*) i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, ang. *Primary sclerosing cholangitis*). Najczęściej cholangiopatie są spowodowane dysfunkcją cholangiocyty, która postępując prowadzi do rozwoju nieuleczalnych chorób wątroby. Cholangiopatie są rzadkie, ale stanowią do 20% przyczyn przeszczepów wątroby w populacji dorosłych i do 80% w populacji pediatrycznej. Chociaż choroby te są klasyfikowane jako autoimmunologiczne, czynniki prowadzące do ich rozwoju nie są w pełni poznane. Dlatego bardzo ważne jest zbadanie przyczyn rozwoju tych chorób, co może w konsekwencji prowadzić do opracowania skutecznych strategii ich leczenia.

Białko MCPIP1 kodowane przez gen *ZC3H12A* degraduje transkrypty białek zaangażowanych m. in. w procesy zapalne. Nasze wstępne badania wykazały, że wątroby myszy z delecją *McPIP1* w komórkach epithelialnych wątroby, a mianowicie w hepatocytach i cholangiocyty, charakteryzują się rozplemem przewodów żółciowych, naciekiem komórek układu immunologicznego oraz zwłóknieniem wątroby, czyli cechami charakterystycznymi dla PBC. Dodatkowo, poziom IgG i IgM w osoczu myszy z delecją *McPIP1* jest znacznie zwiększony w porównaniu do zwierząt kontrolnych. Dlatego też, ocena roli MCPIP1 w rozwoju patologii dróg żółciowych wydaje się być zasadna. Ponadto, nasze wstępne dane wskazują także, że poziom MCPIP1 w ludzkiej wątrobie jest najwyższy w cholangiocyty, spośród innych typów komórek wątroby.

Na podstawie uzyskanych przez nas wyników wstępnych postulujemy ważną rolę białka MCPIP1 w utrzymaniu homeostazy cholangiocyty. Nasz projekt ma na celu poszerzenie obecnej wiedzy na temat roli białka MCPIP1 w rozwoju patologii dróg żółciowych. W pierwszej kolejności zidentyfikujemy kluczowe cząsteczki regulowane przez *McPIP1*, które odpowiadają za prawidłowe funkcjonowanie cholangiocyty. Następnie uzyskamy nadekspresję białka *McPIP1* w wątrobach myszy poddanych działaniu szkodliwych związków, aby zbadać ochronną rolę tego białka podczas uszkodzenia wątroby. Ponadto przeanalizujemy, czy delecja *McPIP1* tylko w cholangiocyty również będzie skutkować rozwojem symptomów PBC. Zbadamy także wpływ PBC na poziom białka MCPIP1 w bioptatach od pacjentów cierpiących na tę chorobę.

Wierzimy, że wyniki badań zaplanowanych w ramach tego projektu pomogą w zrozumieniu mechanizmu molekularnego odpowiedzialnego za zaangażowanie MCPIP1 w utrzymanie homeostazy wątroby. Mamy nadzieję, że uzyskane wyniki będą mogły mieć wpływ na opracowanie nowych skutecznych terapii.