

## **„Molekularne i komórkowe mechanizmy odpowiedzialne za inicjację i progresję jasnokomórkowego raka nerki”**

Jasnokomórkowy rak nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) jest najczęstszym nowotworem nerki u dorosłych, a częstość jego występowania wciąż rośnie. Około 30% pacjentów z ccRCC ma przerzuty w momencie rozpoznania, podczas gdy u kolejnych 30% dochodzi do wznowy po całkowitej resekcji guza pierwotnego. Lekooporność pojawia się prawie nieuchronnie po średnio 6–15 miesiącach leczenia, prowadząc do progresji nowotworu i ostatecznie do zgonu. Obecnie najlepszymi predyktorami rokowania pacjenta są modele łączące parametry kliniczne z cechami patologicznymi, takimi jak stadium przerzutów do węzłów chłonnych (TNM), wielkość guza i stopień Fuhrmana. Jednak wraz ze wzrostem wiedzy na temat biologii rozwoju i progresji ccRCC modele te mogą nie w pełni odzwierciedlać biologię nowotworu, a zatem nie są w stanie odpowiednio przewidzieć wyników u poszczególnych pacjentów. Dlatego, ważne jest, aby jak najwcześniej zdiagnozować rozwijający się nowotwór i wskazać biomarkery charakterystyczne dla inicjacji procesu nowotworowego. Zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za inicjację nowotworu pomoże w opracowaniu nowych metod diagnostycznych i poprawi korzyści kliniczne.

Głównym celem projektu jest kompleksowa analiza wczesnych zmian molekularnych aktywowanych przez stan zapalny prowadzących do transformacji nowotworowej i progresji w prawidłowych komórkach nabłonka nerki oraz identyfikacja nowych biomarkerów inicjacji, rozwoju i progresji ccRCC. W naszych badaniach chcemy połączyć obecną wiedzę na temat roli stanu zapalnego z uzyskanymi dotychczas przez nasz zespół wynikami, wskazującymi na kluczową rolę negatywnego regulatora odpowiedzi zapalnej, białka MCPIP1 w hamowaniu rozwoju i progresji ccRCC. Zbadamy, w jaki sposób stan zapalny wywołany brakiem genu *Zc3h12a*, kodującego białko MCPIP1, aktywuje prawidłowe komórki do transformacji nowotworowej i indukcji nowotworzenia w nerce. W naszych badaniach wykorzystamy linie komórkowe pochodzące zarówno z pierwotnego, jak i wtórnego guza, prawidłowe epitelialne komórki nerki, a także komórki pierwotne z wyłączonym genem *Zc3h12a* izolowane z nerki oraz tkanki pochodzące od pacjentów z ccRCC. W celu indukcji procesu nowotworzenia *in vivo* wykorzystamy unikalny model myszy, w którym komórki epitelialne nerki pozbawione genu *Zc3h12a*, posiadają białko zielonej fluorescencji pozwalające „śledzić” ich los w czasie procesu transformacji nowotworowej.

Wyniki otrzymane w wyniku realizacji projektu w istotny sposób przyczynią się do dalszego zrozumienia molekularnych i komórkowych mechanizmów regulujących proces rozwoju ccRCC oraz pozwolą lepiej zrozumieć rolę stanu zapalnego i jego regulatorowego białka MCPIP1 w procesie inicjacji i progresji nowotworowej. Zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za inicjację procesu nowotworzenia i identyfikacja szlaków regulacyjnych transformacji nowotworowej może pomóc w opracowaniu nowych metod diagnostycznych dla dokładniejszego przewidywania wyników klinicznych i może być wykorzystane do identyfikacji podgrup pacjentów, którzy mogą być zagrożeni chorobą nowotworową.