

## ***Czy MCPIP1 i MCPIP3 odgrywają analogiczną, a może przeciwną rolę w utrzymaniu funkcji skóry?***

Keratynocyty budują najbardziej zewnętrzną warstwę skóry. Odgrywają one istotną rolę w regulacji jej odporności immunologicznej oraz w naprawie naskórka. Skoordynowane procesy proliferacji, różnicowania i migracji keratynocytów zapewniają właściwą funkcję naskórka. Zachwianie równowagi pomiędzy tymi procesami może doprowadzić do rozwoju niektórych schorzeń skóry, takich jak łuszczyca czy atopowe zapalenie skóry.

MCPIP1 i MCPIP3 należą do rodziny białek MCPIP, które posiadają aktywność rybonukleazową. Dotychczas białko MCPIP1 zostało zbadane najbardziej szczegółowo. Reguluje ono negatywnie czas półtrwania transkryptów kodujących białka związane przede wszystkim ze stanem zapalnym (m.in. IL-6, IL1- $\beta$ ), ale również z innymi procesami takimi jak apoptoza czy różnicowanie. W przypadku MCPIP3, dostępne obecnie dane opisujące rolę tego białka są bardzo ograniczone. Myszy pozbawione białka MCPIP3 nie rozwijają autoimmunizacji. Przeciwnie zachowanie występuje u myszy z wyłączoną ekspresją białka MCPIP1, które rozwijają silny systemowy stan zapalny.

Dane literaturowe wykazały, że zarówno MCPIP1 jak i MCPIP3 są aktywowane transkrypcyjnie w ludzkim naskórku łuszczycowym. W poprzednich badaniach pokazaliśmy, że utrata funkcji białka MCPIP1 specyficznie w mysich keratynocytach zaburza równowagę proliferacji i różnicowania naskórka. Prowadzi to stopniowo do utraty integralności skóry oraz do rozwoju stanu zapalnego. Co więcej, myszy pozbawione aktywnego MCPIP1 są bardziej podatne na rozwój łuszczycopodobnego zapalenia skóry. Z kolei nasze najnowsze badania wykazały, że białko MCPIP3 ulega ekspresji w zdrowej ludzkiej skórze, ale jego profil ekspresji jest inny niż w przypadku MCPIP1. Podejrzewamy, że białko MCPIP3 jest również zaangażowane w regulację procesów związanych z biologią keratynocytów oraz jest istotne dla prawidłowego funkcjonowania naskórka.

W ramach tego projektu wykorzystamy unikalny model myszy z wyłączoną ekspresją genu kodującego MCPIP3 specyficznie w naskórku. Ten model zostanie użyty do zbadania funkcji białka MCPIP3 w kontekście regulacji proliferacji i różnicowania naskórka, a także podatności na rozwój indukowanego stanu zapalnego i alergicznego skóry. Te badania pozwolą na wykazanie podobieństw i różnic jakie pełnią oba białka o aktywności RNazowej, MCPIP1 i MCPIP3, w biologii skóry. Równoległe do badań z wykorzystaniem modelu mysiego, wyprowadzimy modele *in vitro* w celu identyfikacji panelu białek oddziałujących specyficznie z RNazami MCPIP1 oraz MCPIP3 w ludzkich keratynocytach, co pozwoli na zrozumienie mechanizmu ich działania.

Rezultatem projektu będzie opis funkcji białka MCPIP3 w biologii skóry. Identyfikacja czynników molekularnych i ścieżek przekazu sygnału, które przyczyniają się do utrzymania homeostazy naskórka jest koniecznym krokiem dla rozwoju badań w kierunku opracowania nowych strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaburzeń skórnych.