

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych na świecie i jest ściśle związany z przewlekłym stanem zapalnym. Nowotwór ten charakteryzuje się znaczną heterogennością biologiczną oraz wyraźnym zróżnicowaniem płciowym – znacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu, mechanizmy leżące u podstaw inicjacji i progresji HCC, a także zmienność odpowiedzi pacjentów na immunoterapię, wciąż nie są w pełni poznane. Celem projektu jest kompleksowa analiza molekularna, metaboliczna i immunologiczna procesu nowotworzenia w wątrobie oraz identyfikacja wpływu przewlekłego zapalenia na inicjację i rozwój nowotworu. W badaniach wykorzystamy myszy model chemicznie indukowanego raka wątroby, w którym zmiany nowotworowe są pod względem histopatologicznym podobne do tych obserwowanych u ludzi. Analizy zostaną przeprowadzone w różnych punktach czasowych, co umożliwi identyfikację kluczowych etapów transformacji nowotworowej oraz ocenę różnic zależnych od płci. W trakcie realizacji projektu przeprowadzone zostaną analizy transkryptomiczne na poziomie pojedynczych komórek (scRNA-seq) oraz przestrzenne analizy ekspresji genów (spatial transcriptomics), które pozwolą na ocenę heterogenności komórkowej, plastyczności stanów komórkowych oraz interakcji w mikrośrodkowisku guza. Kolejne etapy obejmą analizę wpływu przewlekłego zapalenia na mechanizmy naprawy DNA i zmiany epigenetyczne, umożliwiające identyfikację szlaków sygnałowych oraz czynników transkrypcyjnych kluczowych dla kancerogenezy. Zbadany zostanie również metabolizm komórek wątrobowych w trakcie rozwoju nowotworu, a także odpowiedź immunologiczna – w tym nacieki komórek odpornościowych, ich aktywacja i funkcje cytotoksyczne. W ostatnim etapie projektu oceniona zostanie skuteczność immunoterapii z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych (anti-PD-1, anti-CTLA-4), w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu oraz płci. Projekt dostarczy nowych danych na temat mechanizmów molekularnych rozwoju HCC oraz potencjalnych markerów i celów terapeutycznych w leczeniu raka wątroby.