

Streszczenie

Skóra, jako największy narząd ssaków, stanowi pierwszą linię obrony przed negatywnym wpływem otoczenia. Pod względem strukturalnym dzieli się na trzy warstwy: zbudowany z keratynocytów naskórek, bogatą w kolagen skórę właściwą oraz warstwę podskórną, zawierającą tkankę tłuszczową. Keratynocyty, ze względu na bezpośredni kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, odbierają sygnały z otoczenia i przekazują je komórkom odpornościowym zlokalizowanym w głębszych warstwach skóry, takim jak makrofagi, komórki dendrytyczne, czy limfocyty T. Wzajemne oddziaływanie między keratynocytami i komórkami immunologicznymi odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy skóry, a jej zaburzenie może prowadzić do rozwoju chorób skóry, takich jak np. łuszczyca czy nowotwór.

Białko MCPIP1 (ang. *Monocyte Chemotactic Protein-1-Induced Protein 1*), kodowane przez gen *ZC3H12A*, posiada aktywność rybonukleolityczną, dzięki obecności N-końcowej domeny PIN oraz motywu palca cynkowego typu CCCH, który jest niezbędny do interakcji z RNA. MCPIP1 reguluje stabilność transkryptów kodujących cytokiny prozapalne, takie jak IL-6 i IL-1 β , czy czynniki transkrypcyjne, takie jak c-Rel i CEBP β . W ten sposób MCPIP1 działa jako niezbędny regulator stanu zapalnego, ale także odgrywa kluczową rolę w różnicowaniu komórek, proliferacji, apoptozie i rozwoju raka. W kilku typach nowotworów, w tym jasnokomórkowym raku nerki, czy raku piersi, poziom MCPIP1 ulega obniżeniu, co sugeruje jego właściwości antynowotworowe. Co ważne, MCPIP1 lokalizuje się głównie w zróżnicowanych warstwach ponadpodstawnych normalnego ludzkiego naskórka oraz jest silnie indukowany w tkance zmienionej łuszczycowo na poziomie białka oraz transkryptu. Dotychczasowe badania nad rolą białka MCPIP1 w skórze skupiały się jedynie na mysich modelach z wyłączoną ekspresją genu *Zc3h12a* w keratynocytach. Myszy te charakteryzowały się silnym stanem zapalnym skóry oraz zaburzeniem procesów proliferacji i różnicowania. Dodatkowo, szybciej rozwijały zmiany łuszczyco-podobne indukowane imikwimodem.

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie roli białka MCPIP1 w interakcji keratynocytów z komórkami linii mieloidalnej w skórze w stanie podstawowym oraz procesach patologicznych: nowotworze skóry oraz łuszczycy. W tym celu postanowiono rozwinąć dotychczasowe badania o nowe modele mysie.

W pierwszym etapie pracy badawczej wykorzystano myszy z wyłączoną ekspresją genu kodującego białko MCPIP1 w komórkach mieloidalnych, a więc makrofagach i granulocytach. Myszy te wraz z wiekiem rozwinęły stan zapalny skóry o charakterze alergicznym, z przewagą

odpowiedzi typu Th2 oraz silnym naciekiem komórek immunologicznych, takich jak eozynofilie i komórki tuczne. Dodatkowo, u myszy tych wykryto dysbiozę jelit, co wskazuje na istotną rolę białka MCPIP1 w regulacji osi jelito-skóra w rozwoju chorób skóry o podłożu alergicznym, a otrzymane wyniki zostały zawarte w publikacji nr 1 (BBA-MolBasisDis, 2023).

W kolejnej części rozprawy, zbadano wpływ usunięcia genu *Zc3h12a* w keratynocytach oraz komórkach mieloidalnych na rozwój chemicznie indukowanego nowotworu skóry z wykorzystaniem związków DMBA i TPA. Wyniki zawarte w publikacji nr 2 (JECCR, 2021) pokazują, że myszy pozbawione białka MCPIP1 w keratynocytach rozwinęły brodawczaki typu SCC szybciej oraz o bardziej agresywnym fenotypie, charakteryzujące się zwiększoną proliferacją, unaczynieniem oraz stanem zapalnym. Następnie, w analogicznym eksperymencie pokazano, że w przypadku myszy z wyłączoną ekspresją genu *Zc3h12a* w komórkach mieloidalnych, żadna z myszy nie rozwinęła brodawczaków, lecz liczne znamiona melanocytowe. Ponadto, myszy te całkowite straciły włosy na plecach. Zauważono silny stan zapalny w skórze tych myszy, charakteryzujący się podwyższoną ekspresją ścieżki IFN- γ oraz aktywacją limfocytów cytotoksycznych i jednocześnie obniżoną ścieżką sygnalizacyjną szlaku Wnt oraz proliferacją. Wyniki te zostały zawarte w publikacji nr 3 (JID, 2023).

W ostatnim etapie pracy, wygenerowano myszy z podwójnym wyciszeniem genu *Zc3h12a* jednocześnie w keratynocytach oraz komórkach mieloidalnych. Myszy te urodziły się bez widocznych anomalii rozwojowych, jednak wraz z wiekiem rozwinęły silny stan zapalny skóry. Analizy histologiczne oraz transkryptomyczne wykazały, że wyłączenie ekspresji MCPIP1 specyficznie w naskórku powoduje wzrost proliferacji keratynocytów, metabolizmu lipidów oraz ekspresji cytokin prozapalnych, zaś wyłączenie MCPIP1 w komórkach mieloidalnych daje odwrotny efekt - obniżenie tempa proliferacji i cyklu komórkowego. Z kolei myszy z podwójnym wyciszeniem charakteryzowały się cechami obu wspomnianych myszy. Dodatkowo pokazano, że wyłączenie ekspresji MCPIP1 w keratynocytach oraz komórkach mieloidalnych, i obu jednocześnie, ma podobny wpływ na tempo rozwoju zmian łuszczyco-podobnych wywołanych imikwimodem, a wyniki zostały zawarte w publikacji nr 4 (BBA-GenSubjects, 2024).

Podsumowując, wyniki zawarte w publikacjach 1-4, stanowiące integralną część niniejszej rozprawy doktorskiej, pokazują, że MCPIP1 pochodzący z komórek mieloidalnych pełni różną, ale równie ważną funkcję w utrzymaniu homeostazy skóry w porównaniu do MCPIP1 pochodzącego z keratynocytów. Ponadto, wykorzystując modele mysie, pokazano, że MCPIP1 może działać zarówno promująco, jak i hamująco na rozwój nowotworu skóry.