

Gen HNF4A jest jednym z wielu genów zaangażowanych w proces organogenezy i modulowania rozwoju raka wątroby. Jego wpływ zaobserwowano w szczególności u myszy, u których wyłączenie tego genu prowadzi do rozwoju raka wątroby. Przypuszcza się, że wszelkie zmiany w jego strukturze (mutacje) mogą powodować powstanie i rozwój raka wątroby. Jak dotąd nie przeprowadzono wnikliwej analizy funkcjonalnej wpływu mutacji genu HNF4A na rozwój raka wątroby u ludzi. Nasze badania pozwolą po raz pierwszy zbadać znaczenie mutacji genu HNF4 w przypadku raka wątroby. Odkryliśmy już, że mutacje HNF4 występują w zachowanych ewolucyjnie regionach genu, co jest powodem naszego zainteresowania tymi zmianami. HNF4A moduluje różnicowanie tkanki wątroby i różnicowanie komórek raka wątroby, stąd utrata jego funkcji związana jest ze złym rokowaniem. Nasze badanie ma na celu wykazanie, że patogenne mutacje HNF4A powodują zaburzenia regulacji ekspresji genów i przyczyniają się do powstawania guzów wątroby. Jednak biorąc pod uwagę coraz większą liczbę informacji na temat polimorfizmów pojedynczego nukleotydu, istnieje potrzeba walidacji funkcjonalnej genów potencjalnie zaangażowanych w procesy nowotworzenia.

Nasze wstępne wyniki wskazują, że mutacje genu HNF4A powodują zaburzenia funkcji tego genu. Zidentyfikowaliśmy również trzy mutacje zlokalizowane w obrębie innego regionu genu, które powodowały zmniejszenie aktywności białka. Chociaż odkryliśmy, że mutacje genu HNF4A są potencjalnie mutacjami chorobotwórczymi, nie jest jasne, w jaki sposób wpływają na patogenezę raka wątroby. Aby odpowiedzieć na to pytanie, wprowadzimy mutacje do linii ludzkich, prawidłowych komórek wątroby, a także wygenerujemy myszy z tymi samymi mutacjami.

W naszych doświadczeniach wykorzystamy szereg technik badawczych biologii molekularnej i komórkowej, w tym metodę edycji genomu z wykorzystaniem systemu CRISPR-Cas9.

Nasze badania mają na celu wsparcie trwających obecnie starań na rzecz poprawy skuteczności wczesnego wykrywania nowotworów, przyczyniając się tym samym do rozwoju medycyny prewencyjnej. Nasze badania mogą pomóc w identyfikacji patogennych mutacji bez przeprowadzania żmudnych analiz, ale przy użyciu już istniejącego zestawu danych.