

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)**

Ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 3 (SCA3), znana również pod nazwą choroby Machado-Josepha, jest jedną z najczęściej występujących postaci ataksji o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Ta postępująca i nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna należy również do grupy chorób poliglutaminowych (poliQ), które wywoływane są mutacją polegającą na wydłużaniu ciągu powtórzeń trójnukleotydowych CAG w sekwencjach kodujących określonych genów. W przypadku SCA3, zmutowana sekwencja CAG zlokalizowana jest w genie kodującym ataksynę-3. Pomimo intensywnych wysiłków wielu grup badawczych molekularny mechanizm związany z patogenezą SCA3 jest ciągle słabo poznany, czego wynikiem jest brak skutecznych terapii dla SCA3.

Obecnie uważa się, że patogenezę SCA3 jest ściśle związana z obecnością w komórkach produktów ekspresji zmutowanego genu: ataksyny-3 zawierającej wydłużony ciąg poliQ oraz transkryptu zawierającego wydłużony ciąg powtórzeń motywu CAG. W oparciu o najnowsze badania wydaje się, że mechanizm prowadzący do rozwoju SCA3 może być jeszcze bardziej złożony. Okazało się bowiem, że na zmutowanych powtórzeniach sekwencji CAG, CUG, CGG i GGGGCC, zlokalizowanych głównie w sekwencjach niekodujących białka, może dochodzić do inicjacji translacji (RAN translacja, ang. *repeat-associated non-AUG translation*) i, w nieobecności kodonu start, prowadzić do syntezy szeregu białek zawierających wydłużone ciągi określonych aminokwasów. Co ważne, ostatnie doniesienia dostarczają mocnych dowodów na to, że białka te mogą mieć znaczący udział w patogenezie chorób genetycznych związanych z ekspansją sekwencji powtórzonych.

W ramach tego projektu zamierzamy określić, czy na wydłużonych powtórzeniach CAG zlokalizowanych w sekwencji kodującej ataksynę-3 dochodzi do zjawiska RAN translacji oraz czy powstające w wyniku tego procesu białka są zaangażowane w patomechanizm choroby SCA3. Aby zrealizować postawione cele, wykorzystamy w badaniach modele komórkowe i zwierzęce choroby SCA3. Określimy jakie białka są syntetyzowane, jaka jest ich lokalizacja w komórce, które z powstających białek wykazują właściwości agregujące oraz mają zdolność do indukcji apoptozy. W dalszej kolejności zbadamy rolę poszczególnych białek RAN translacji w patogenezie SCA3 analizując w naszych modelach eksperymentalnych postulowane markery toksyczności RAN translacji. Co więcej, zastosujemy również globalne analizy proteomiczne, celem identyfikacji białek specyficznie oddziałujących z białkami RAN translacji.

Uzyskane wyniki, w znaczący sposób pogłębią istniejącą wiedzę na temat mechanizmu patogenezę SCA3. Przeprowadzone badania nie tylko pozwolą na określenie funkcjonalnego znaczenia białek RAN translacji w rozwoju choroby SCA3, ale mogą również wskazać, że proces RAN translacji stanowi całkiem nowy obiecujący cel terapeutyczny w leczeniu tej wyniszczającej choroby neurodegeneracyjnej.