

Ekspresja kolistych RNA w dystrofii miotonicznej typu 1 - związek z patogenezą

Dystrofie mięśniowe należą do grupy ludzkich zaburzeń neurodegeneracyjnych związanych z ekspansją w konkretnych genach prostych elementów powtórzonych. Najczęstszą formą dystrofii mięśniowej jest dystrofia miotoniczna typu pierwszego (DM1). Jest ona wywoływana przez ekspansję niestabilnych powtórzeń (CTG)_n w rejonie niekodującym 3' (3' UTR) genu *DMPK*. Patomechanizm DM1 związany jest z nabyciem funkcji przez zmutowany transkrypt *DMPK*, zawierający zwiększoną liczbę powtórzeń CUG. Powtórzenia CUG oddziałują z pewnymi białkami wiążącymi RNA, wpływając na ich aktywność. Przykładami takich białek są białka z rodziny muscleblind (MBNL) oraz białko CUGBP, które są czynnikami splicingowymi. Zaburzenia czynników splicingowych mogą powodować niewłaściwy splicing genów będących obiektami ich działania.

Ostatnio wykryta została nowa klasa cząsteczek RNA, których powstawanie zależy od niekanonicznej formy alternatywnego splicingu. Są to tak zwane kolisty RNA (ang. circRNA). W przeciwieństwie do innych typów RNA, circRNA są kowalentnie zamkniętymi kolistymi cząsteczkami. Funkcja, jaką circRNA mogą odgrywać w komórce, pozostaje generalnie nieznana. Wiadomo jednak, że większość z nich zawiera eksony genów kodujących białka, a ich biogeneza współzawodniczy z powstawaniem liniowych transkryptów. Ostatnio sugeruje się, że ważną rolę w powstawaniu circRNA odgrywa białko MBNL1. Biorąc pod uwagę obniżoną aktywność białek MBNL w komórkach z DM1 oraz kluczową rolę białka MBNL1 w biogenezie circRNA, zakładamy że poziom przynajmniej niektórych circRNA w DM1 jest zaburzony (obniżony) i dlatego też circRNA mogą odgrywać rolę w patogenezie tej choroby. Celem proponowanego projektu jest zbadanie poziomu ekspresji wybranych circRNA w DM1 oraz ustalenie roli tych potencjalnych zmian w patogenezie i rozwoju choroby.

Proponowany projekt obejmuje dwa główne etapy badawcze. W ramach pierwszego etapu, dokonane zostanie porównanie ekspresji circRNA w próbkach z DM1 i normalnych. W tym celu, grupa wybranych circRNA (~20) zostanie przeanalizowana pod kątem ich ekspresji w próbkach z biopsji mięśniowych pochodzących od pacjentów z DM1 oraz w liniach komórkowych mioblastów z DM1, a także w odpowiadających im próbkach kontrolnych. Profile ekspresji circRNA zostaną porównane z danymi klinicznymi dostępnymi dla próbek DM1. W ramach drugiego etapu, przeprowadzona zostanie analiza zmienności genetycznej i konserwatywności (występowania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, ang. SNPs) miejsc splicingowych circRNA. Analizy tej dokonam z wykorzystaniem danych zgromadzonych w literaturze oraz w publicznie dostępnych bazach danych circRNA/SNP.

Rezultaty otrzymane w ramach proponowanego projektu rzucają nieco światła na patogenezę DM1 oraz rolę jaką pełnią w niej circRNA. circRNA ulegające obniżonej ekspresji w DM1 mogą w przyszłości stać się dla DM1 biomarkerami lub celami terapii. Wynik ten może też mieć implikacje w innych chorobach powodowanych przez ekspansję powtórzeń trójnukleotydowych, jak choroba Huntingtona, ataksja rdzeniowo-mózdkowa, oraz w DM2. Może to skutkować odkryciem mechanizmu patogenezы indukowanego przez circRNA. Ponadto, niezależnie od tego czy zostanie znaleziony związek między circRNA a patogenezą DM1, analiza poszerzy wiedzę o biogenezie circRNA.