

Streszczenie popularno naukowe

Ekspresja genu polega na przepisaniu informacji genetycznej z DNA na informacyjne RNA (mRNA) a następnie biosyntezie białka na podstawie sekwencji mRNA. Tradycyjne leki w znakomitej większości regulują aktywność białek, których nieprawidłowe funkcjonowanie jest przyczyną choroby. Jednak w przypadku wielu chorób takie podejście jest nieskuteczne. Dlatego od wielu lat próbuje się innych metod terapeutycznych, a jedną z nich jest terapia genowa. Polega ona na dostarczeniu do komórek informacji genetycznej, gdzie informacja ta zostaje następnie przekształcona w białkowy czynnik terapeutyczny. Od lat podejmowano próby dostarczania informacji genetycznej w postaci DNA, jednak aby tak dostarczona informacja mogła ulec odkodowaniu w komórkach, musi zostać włączona do genomu pacjenta. Proces ten jest trudny do kontrolowania i może prowadzić do przerwania genów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania organizmów. W związku z tym od kilkunastu lat uwaga badaczy zwraca się w kierunku innego nośnika informacji genetycznej, informacyjnego RNA (mRNA). Terapeutyczne cząsteczki mRNA są przepisem na konkretne białko i działają od razu po wprowadzeniu do komórki (nie ulegają włączeniu do genomu). Po spełnieniu swej roli jako matryca do syntezy białka, cząsteczki mRNA ulegają degradacji. Zatem dostarczenie informacji genetycznej w postaci mRNA nie ingeruje w nasz genom, co jest podejściem bardziej bezpiecznym. Niestety, mRNA to cząsteczka o wiele bardziej nietrwała niż DNA zarówno w warunkach komórkowych jak i pod względem chemicznym, co jest jednym z głównych problemów w rozwijaniu terapii opartych o mRNA. W niniejszym projekcie planujemy poszukiwanie nowych sposobów zwiększenia trwałości mRNA przy jednoczesnym zachowaniu jego funkcjonalności. Otrzymane zostaną chemicznie modyfikowane substraty do enzymatycznej syntezy mRNA, które pozwolą na wprowadzenie subtelnych zmian w dwóch kluczowych fragmentach mRNA: w ogonie poliA oraz końcu 5' mRNA tzw. kapie. Oba końce mRNA są istotne dla prawidłowej biosyntezy białka, jak również zwiększają stabilność RNA. Jednak w komórkach znajdują się enzymy odpowiedzialne za usuwanie tych elementów. Niewielkie modyfikacje w obrębie tych elementów mogą spowodować, że zmieniają one swoje właściwości, co może skutkować zwiększeniem czasu życia mRNA w komórce. Stosując różne podejścia, planujemy zbadać (i) czy możliwe jest zmodyfikowanie mRNA przy użyciu chemicznie zmodyfikowanych nukleotydów, (ii) jak tego typu modyfikacje wpłyną na wydajność produkcji białek na bazie mRNA oraz (iii) w jaki sposób wpłynie to na stabilność mRNA w komórkach. Rezultaty projektu pogłębią istniejącą wiedzę na temat możliwości chemicznej modyfikacji oraz właściwości mRNA oraz mogą ułatwić wykorzystanie mRNA w celach terapeutycznych. Chemicznie modyfikowane, terapeutyczne cząsteczki mRNA mogą być zastosowane jako szczepionki przeciwnowotworowe, w medycynie regeneracyjnej oraz zapewnienia odpowiedniego poziomu komórkowego białek, które na skutek defektów genetycznych są produkowane w komórkach w zbyt małych ilościach do ich prawidłowego funkcjonowania.