

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Celem projektu jest potwierdzenie patogenicznej roli mutacji *de novo* typu nonsense w genie *IRF2BPL* zidentyfikowanej przez sekwencjonowanie całego eksomu u pacjenta z nierozpoznaną ciężką chorobą neurodegeneracyjną. Według danych literaturowych gen *IRF2BPL* nie jest jak dotąd zaangażowany w żadną ludzką chorobę. Analiza informatyczna wskazuje, że mutacja obecna u pacjenta prowadzi do powstania skróconego białka (*mIRF2BPL*) zawierającego specjalną strukturę białkową (polyA-polyQ).

Projekt wykorzystuje techniki przeprogramowywania komórek macierzystych, edycji genomu z użyciem nukleaz i metod różnicowania komórek nerwowych. W szczególności fibroblasty pacjenta zostaną przeprogramowane na iPSC (indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste), a następnie zróżnicowane do komórek neuronalnych. Równoległe, mutacja zostanie skorygowana w komórkach pacjenta, generując izogeniczne linie komórkowe z nienaruszonym *IRF2BPL*. Ponadto, kontrolna linia ludzkich iPSC będzie edytowana przy użyciu matrycy pacjenta, tworząc linie komórkowe niosące mutację *IRF2BPL* na innym podłożu genetycznym niż pacjent.

Po wygenerowaniu wyżej wspomnianych komórek neuronalnych, planuje się przeprowadzenie szeregu eksperymentów mających na celu: (i) zbadanie obecności patologicznych agregatów białkowych w komórkach, (ii) szerokie scharakteryzowanie fenotypowych cech linii komórkowych, (iii) określenie profilu ekspresji genów i metylacji DNA. Opisane eksperymenty zostaną przeprowadzone we współpracy z grupami badawczymi Modelowania Chorób i Reprogramowania Komórkowego, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (MDC) w Berlinie, Niemcy oraz Instytutem Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu.

Oczekuje się, że projekt zdefiniuje nowy typ choroby należący do rodziny chorób neurodegeneracyjnych, w których białka są nieprawidłowo sfałdowane i mogą tworzyć agregaty. Pozycja mutacji *IRF2BPL* sugeruje scenariusz, w którym powstaje krótkie białko, które zawiera odsłonięty ciąg glutamin i alanin niechroniony przez pozostałą część białka. Odsłonięte ciągi mogą wywoływać agregację w jądrze i/lub regiony między ciągami mogą być ekspozowane na cięcie przez proteazę(zy), wytwarzając w ten sposób dużą ilość toksycznych peptydów. Identyfikacja takiego zaburzenia byłaby nieoceniona dla zdobycia wiedzy o patogennym procesie wykraczającym poza (ultra-rzadką) chorobę probanta.