

W ramach tego projektu zbadamy związek pomiędzy patogenezą dystrofii miotonicznej typu 1 (DM1) i podwyższonym poziomem kolistych RNA (circRNA). CircRNA to szczególna grupa cząsteczek RNA o niedostatecznie poznanych funkcjach i mechanizmie biogenezy. Uważa się, że circRNA są generowane na zasadzie back-splicingu. Proces ten może być ułatwiony przez białka wiążące się do RNA. Zaproponowano, że białka z rodziny muscleblind (MBNL) ułatwiają biogenezę circRNA. MBNL są regulatorami alternatywnego składania pre-mRNA i kodują białka kluczowe dla funkcjonowania układu mięśniowego, sercowego i nerwowego. Białka te biorą udział w patogenezie DM1, która jest najczęstszą postacią dystrofii mięśniowej u dorosłych. DM1 jest spowodowana ekspansją powtórzeń CTG w 3'-UTR genu *DMPK*. Patogeneza DM1 jest związana z ekspresją transkryptu zawierającego mutację CUG (*rCUGexp*) i jego akumulacją jądrową w charakterystycznych ogniskach (ang. *foci RNA*). Obecność rCUGexp powoduje sekwestrację białek MBNL. Jedną z molekularnych konsekwencji sekwestracji i inaktywacji funkcjonalnej czynników splicingowych MBNL jest nieprawidłowy alternatywny splicing wielu genów występujący u pacjentów z DM1. Pozostaje jednak kwestią otwartą, czy istnieją inne molekularne konsekwencje zmniejszonego poziomu MBNL w DM1. Nasze najnowsze badania (Czubak K i wsp., 2019), które dotyczyły tego problemu, pokazały, że MBNL nie są głównymi czynnikami biorącymi udział w biogenezie circRNA w DM1, ponieważ, nieoczekiwanie, odkryliśmy globalne podwyższenie poziomu ekspresji tych cząsteczek w mięśniach szkieletowych od pacjentów z DM1. Również u myszy transgenicznych DM1 znaleźliśmy kilka circRNA, które były podwyższone w porównaniu z myszami kontrolnymi. Tak więc, aby określić przyczyny molekularne i konsekwencje podwyższonego poziomu circRNA w DM1, przeanalizujemy następujące problemy: **(i)** czy ekspresja circRNA jest regulowana rozwojowo i czy zależy od zmian takich czynników splicingowych jak MBNL i CUGBP1; **(ii)** korelację pomiędzy podwyższonymi poziomami circRNA a molekularnymi i klinicznymi cechami DM1; **(iii)** związek pomiędzy podwyższonym poziomem circRNA a ekspresją zmutowanego *DMPK* mRNA; oraz **(iv)** wrażliwość circRNA na niskocząsteczkowe inhibitory kinaz, które łągadzają niektóre cechy molekularne DM1. Do badań użyjemy tkanek ludzkich i mysich oraz narzędzi biologii molekularnej. Wyniki projektu pomogą w zrozumieniu udziału circRNA w rozwój zaburzeń neurologicznych.