

mRNA syntetyzowane *in vitro* (IVT mRNA) stało się obecnie atrakcyjnym celem badań jako leki nowej generacji dostarczające do komórki informację genetyczną. W porównaniu do DNA zastosowanie RNA jest znacznie bezpieczniejsze ze względu na brak ingerencji w genom pacjenta oraz czasową aktywność cząsteczki, która może spełnić określoną rolę a następnie ulegnie degradacji przez fizjologiczne szlaki metaboliczne. Punktami słabymi, które wymagają dalszej pracy badawczej jest czas życia oraz w przypadku części zastosowań immunogenność syntetyzowanego mRNA. Na oba te czynniki można wpłynąć wprowadzając różne modyfikacje w obrębie struktury transkryptu. Szczególnie interesującym miejscem do modyfikacji jest struktura kapu znajdująca się na końcu 5' mRNA, która zabezpiecza łańcuch przed działaniem destrukcyjnych enzymów oraz jest rozpoznawana przez białko eIF4E inicjujące syntezę białek w cytoplazmie. mRNA zawierające syntetyzowane przez nas związki ulega translacji ze zwiększoną kilkukrotnie wydajnością oraz wykazuje wyższą odporność na procesy degradacji. Dzięki temu przygotowane cząsteczki mają szansę przetrwać wystarczająco długo, aby komórka mogła wyprodukować lecznicze białka. Leki oparte na modyfikowanym mRNA mogą być stosowane w szerokim spektrum chorób. Na podstawie opatentowanych przez nas związków powstały mRNA o potencjale szczepionki antynowotworowej, które obecnie przechodzą próby kliniczne prowadzone przez firmę BioNTech. Jest to innowacyjna terapia o charakterze spersonalizowanym czyli indywidualnie dostosowanym do pacjenta. Taki lek ma znacznie wyższy poziom specyficzności działania dzięki czemu daje nadzieję na pomyślne leczenie coraz bardziej powszechnych chorób nowotworowych a zarazem, co niebagatelne, ma obniżoną toksyczność. W przypadku pozytywnego zakończenia prób klinicznych, na bazie mRNA powstanie lek nowej generacji, który znajdzie zastosowanie do leczenia takich jednostek chorobowych jak czerniak, rak jelita, piersi, płuc i prostaty.

Dalszych prac badawczych wymaga wykorzystanie IVT mRNA jako nośnika do dostarczania różnego rodzaju białek dysfunkcyjnych, czynników wpływających na reprogramowanie komórek macierzystych czy nukleaz do edytowania genomu. Tego typu terapia może zostać wykorzystana przy leczeniu mukowiscydozy, trudno gojących się ran czy schizofrenii. W przypadku tych zastosowań istotne jest aby mRNA było dobrze tolerowane przez komórki do których zostało wprowadzone. W przeciwnym razie pobudzenie sensorów RNA obecnych w komórkach prowadzi do stymulacji układu odpornościowego i indukuje wydzielanie interferonu co może mieć niekorzystny wpływ na przebieg leczenia.

Projekt badawczy zakłada zaprojektowanie takich transkryptów, które jednocześnie będą zawierały wybrane analogi kapu zapewniające wysoką wydajność translacyjną i odporność na degradację oraz dodatkowe elementy strukturalne gwarantujące identyfikację wprowadzonego do komórki mRNA, jako własne. Przeprowadzone interdyscyplinarne badania naukowe dostarczą również istotnych informacji podstawowych na temat znaczenia różnych modyfikacji struktury kap oraz procesów translacji, degradacji i rozpoznania mRNA. W ramach projektu zostaną zsyntetyzowane nowe związki, które pozwolą na zastosowanie mRNA jako nośnika leków w terapii szerszego spektrum chorób niż dotychczas. Otrzymane wyniki pomogą z jednej strony udoskonalić obecnie badaną szczepionkę antynowotworową oraz stworzyć terapie do zastosowań w medycynie regeneracyjnej, suplementacji białkowej czy edytowaniu genomu.