

## Streszczenie popularno naukowe

Ostatnie lata stoją pod znakiem olbrzymiego zainteresowania nowatorskimi terapeutykami z pogranicza chemii i biologii. Wśród nich chyba najbardziej obiecujące są terapie oparte na mRNA, czyli informacyjnym kwasie rybonukleinowym stanowiącym komórkowy przepis na białko. mRNA o dowolnie wybranej sekwencji może być z łatwością syntetyzowane w probówce. Jednak ze względu na swe naturalne cechy takie jak niestabilność i immunogenność, terapeutyczne mRNA musi być odpowiednio zaprojektowane aby spełniało warunki stawiane terapeutynom. Obecnie mRNA jest testowane w różnych typach chorób, od nowotworów, poprzez choroby genetyczne, wirusowe, aż po choroby układu krwionośnego. Jednak przy projektowaniu takich terapeutyków niezależnie od zastosowań, kluczowa jest wiedza na temat właściwości i metabolizmu mRNA w komórkach. Jednym z ważnych aspektów metabolizmu mRNA jest fakt, że co najmniej trzy nukleotydy na końcu 5' mRNA ulegają swego rodzaju znakowaniu grupami metylowymi. Dotyczy to zarówno reszt rybozy jak i zasad nukleinowych. Niektóre z tych metylacji są rozpoznawane przez specyficzne białka zaangażowane w różne etapy ekspresji informacji genetycznej, inne stanowią swoisty znacznik odróżniający mRNA człowieka od RNA patogenów takich jak wirusy, rola innych metylacji nie została dotychczas poznana. Niektóre z tych metylacji są nieodwracalne inne wydają się być przejściowym mechanizmem regulatorowym. W niniejszym projekcie zaplanowano syntezę narzędzi do otrzymywania mRNA w różnorodny sposób metylowanych na końcu 5'. Narzędzia te zostaną wykorzystane do zbadania wpływu poszczególnych metylacji na właściwości biologiczne mRNA w szczególności te istotne z punktu widzenia zastosowań terapeutycznych, czyli efektywność translacji w różnych komórkach, stabilność, czy zdolność do aktywacji układu immunologicznego. Podjęte zostaną próby wyselekcjonowania białek komórkowych odpowiedzialnych za regulację ekspresji genów, która zachodzi poprzez metylację końca 5' mRNA. Projekt zakłada interdyscyplinarne badania, z wykorzystaniem nowoczesnych metod chemii biologicznej, biofizyki oraz biologii molekularnej i strukturalnej. Mamy nadzieję, że uzyskane wyniki zwiększą wiedzę o roli metylacji RNA w komórkach oraz będą użyteczne przy projektowaniu nowoczesnych terapii opartych na mRNA.