

Przysadka mózgowa to gruczoł dokrewny, produkujący hormony regulujące wiele ważnych funkcji życiowych, w tym wzrost, dojrzewanie płciowe, rozmnażanie i płodność, ciążę, laktację, czy reakcje na stres. Steruje ona pracą innych gruczołów wydzielniczych i jest pomostem pomiędzy mózgiem a resztą organizmu. Z tego względu przysadka często nazywana jest “centralnym” gruczołem wydzielania wewnętrznego. Fizycznie przysadka związana jest z podwzgórzem, a fizjologicznie jest częścią trzech osi: podwzgórze-przysadka-nadnercza, podwzgórze-przysadka-gonady oraz podwzgórze-przysadka-tarczycy. Zaburzenia tej pierwszej mogą prowadzić do stanów depresyjnych, natomiast niewydolność tej drugiej do problemów z owulacją, potencją i płodnością. Zaburzenia w regulacji hormonów tarczycy jest związane z zaburzeniami o szerokim spektrum i prowadzi do wielu chorób (np. niedoczynność czy nadczynność tarczycy i ich dalsze konsekwencje).

Opracowanie sekwencji ludzkiego genomu stanowiło wyjątkową okazję do systematycznego badania regionów genomu pod kątem aktywności biologicznej. Być może jedną z największych niespodzianek ery post-genomowej jest fakt ogromnej ilości transkrypcji pochodzącej z **niekodujących regionów genomu**. Obecnie jest oczywiste, że **niekodujące RNA (ncRNA)** pochodzące z tych rejonów genomu odgrywają kluczową rolę w sieciach regulacyjnych determinujących losy i zachowanie komórek, w różnych warunkach i dla wszystkich gatunków do tej pory zbadanych. Wśród nich wyróżniamy m.in. **mikroRNA, długie niekodujące RNA (lncRNA) oraz cyrkularne (koliste) RNA (circRNA)**. Repertuar niekodujących RNA ściśle zależy od typu komórek i tkanki oraz stopnia rozwoju. Wiele z nich pełni funkcje regulatorowe np. pojedynczy mikroRNA może regulować dziesiątki lub setki genów kodujących białka i w ten sposób wpływać na metabolizm i strukturę komórki. Biorąc za przykład przysadkę mózgową – wyłączenie pojedynczego mikroRNA, miR-7a, w przysadce myszy spowodowało dramatyczny fenotyp, mianowicie niedorozwój przysadki, wady rozwojowe w jajnikach i jądrach i w konsekwencji bezpłodność. Jednak to, w jaki sposób długie niekodujące RNA i koliste RNA są zaangażowane w regulację procesów molekularnych w komórkach przysadki, jest bardzo słabo poznane, z kilkoma wyjątkami.

Centralna hipoteza badawcza projektu to: niekodujące RNA, w tym lncRNA i circRNA mogą być zaangażowane w regulację ekspresji genów w komórkach przysadki mózgowej, i modulację funkcji wydzielniczych tego gruczołu. **Głównym celem projektu** jest zbadanie i poszerzenie wiedzy na temat biologii kolistych i długich niekodujących RNA, oraz ich interakcji z miRNA i białkami w przysadce. Zbadamy wzory ekspresji circRNA/lncRNA w odniesieniu do pojedynczych typów komórek wydzielniczych, ich lokalizację i funkcję w komórkach przysadki mózgowej. Jako model badawczy zastosujemy dostępne linie komórkowe oraz tkanki izolowane z myszy. W sposób szczególny i dogłębny pragniemy zbadać sieć regulatorowych RNA zbudowaną z kolistego RNA Cdr1as, lncRNA Cyrano oraz miR-7 i miR-671, która została scharakteryzowana w mózgu ssaków jako związana z prawidłowym funkcjonowaniem neuronów [Piwecka et al. 2017, *Science*]. Wszystkie te ncRNA występują w przysadce mózgowej, jednakże, intrygująco, wstępne badania pokazują, iż tu funkcjonuje ona odmiennie niż w neuronach.

Do realizacji obranych celów zastosujemy najnowocześniejsze technologie, takie jak sekwencjonowanie RNA w pojedynczych komórkach (scRNA-seq), oraz obrazowanie RNA z rozdzielczością do pojedynczej cząsteczki. Wdrożymy też nowatorskie protokoły badania interakcji RNA:białko opracowywane w naszym laboratorium. Ambicją wykonawców projektu jest połączenie sił biologii molekularnej, komórkowej i systemowej, aby odpowiedzieć na pytanie, w jaki sposób niekodujące RNA wpływają na regulację procesów molekularnych w komórkach wydzielniczych przysadki mózgowej. To nowatorskie podejście przyniesie znaczący i wykraczający poza obecnie dostępną wiedzę wgląd w mechanizmy regulacji RNA w przysadce mózgowej i będzie stanowił podwaliny do zrozumienia jej zaburzeń fizjologicznych.