

Dystrofie miotoniczne (DM) i zespół drżenia i ataksji związanych z łamliwym chromosomem X (FXTAS) to dominujące zaburzenia nerwowo-mięśniowe i neurodegeneracyjne u ludzi spowodowane ekspansją powtórzeń CUG i CCUG (dwie formy DM1 i DM2; CUG^{exp} i CCUG^{exp}) oraz powtórzeń CGG (FXTAS; CGG^{exp}). Postulowany jest toksyczny charakter RNA powstającego ze zmutowanych genów. Toksyczność RNA jest spowodowana (i) sekwestracją specyficznych białek jądrowych na zmutowanym RNA z CUG^{exp} lub CGG^{exp} w obrębie drobnych skupisk jądrowych oraz (ii) indukcją biosyntezy toksycznych oligopeptydów zawierających ciągi monoaminokwasowe, kodowane przez powtórzenia trójnukleotydomowe w wyniku nietypowego mechanizmu translacji zaczynającej się innym tripletem niż AUG (*ang. Repeat-Associated Non-AUG (RAN) translation*). Ponieważ przyczyny molekularne DM i FXTAS są dobrze zdefiniowane, w leczeniu tych chorób można wykorzystać terapie celujące w DNA, RNA lub białka. Wykazano, że zmniejszenie sekwestracji białek na toksycznym CUG^{exp} lub CGG^{exp} oraz zahamowanie RAN translacji przy użyciu różnych podejść opartych na oligonukleotydach antysensowych lub związkach niskocząsteczkowych doprowadziło do obiecujących wyników w komórkowych i zwierzęcych modelach DM i FXTAS. Zauważyliśmy jednak, że opracowanie nowych, skuteczniejszych strategii terapeutycznych wymaga głębszego zrozumienia molekularnych mechanizmów procesu chorobotwórczego w obu dotychczas nieuleczalnych chorobach.

Jednym z opisanych już patomechanizmów DM1 jest sekwestracja białek Muscleblind-like (MBNL) na powtórzeniach CUG^{exp}, co skutkuje nieprawidłową regulacją alternatywnego splicingu i poliadenylacji setek genów. W ramach projektu będziemy badać nowe możliwe funkcje i białka oddziałujące z MBNL, zwłaszcza w kontekście regulacji metabolizmu RNA w cytoplazmie. Dzięki temu poznamy procesy komórkowe, których regulacja może być zaburzona na skutek sekwestracji MBNL w DM, oraz nowe funkcje MBNL w warunkach fizjologicznych. Zbadamy także mechanizm i dynamikę powstawania skupisk jądrowych CUG^{exp}, co będzie użyteczne nie tylko w kontekście zrozumienia etiologii DM, ale także innych chorób neurologicznych objawiających się występowaniem skupisk jądrowych.

Równolegle będziemy badać patomechanizmy w FXTAS: przyczynę zwiększonego poziomu toksycznego mRNA FMR1 zawierającego CGG^{exp}; mechanizm nietypowej translacji RAN w celu wyjaśnienia efektywności syntezy toksycznych białek zawierających trakty poliglicynowe i polialaninowe, a także dynamikę tworzenia agregatów tych białek. Poznamy genetyczne czynniki wpływające na tworzenie patogennych agregatów poliglicynowych.

Ponadto przetestujemy nowe strategie terapeutyczne obu chorób w modelach komórkowych i zwierzęcych DM i FXTAS. W tym celu zbadamy wpływ niektórych związków wiążących się z CTG^{exp} lub CGG^{exp} w RNA lub DNA, które zidentyfikowaliśmy we wcześniejszych badaniach (np. antysensowne oligonukleotydy, związki niskocząsteczkowe), na efektywność ekspansji somatycznej, co potencjalnie może spowolnić jej zachodzenie.

Podsumowując, wyniki naszego projektu pozwolą nam lepiej zrozumieć wpływ badanych mechanizmów na patogenezę DM i FXTAS. Jest to konieczne, aby znaleźć potencjalne terapie dla badanych chorób neurologicznych. Co ważne, nasze wyniki będą mogły być wykorzystane w szerszym kontekście, ponieważ spodziewamy się odkryć nowe fizjologiczne funkcje białek MBNL i mechanizmy agregacji homopolimerowych białek, które są również przyczyną innych chorób człowieka.