

Organizmy żywe są niezwykłym przykładem wysoce skomplikowanego i zorganizowanego systemu procesów molekularnych angażujących wiele czynników o zróżnicowanej funkcji i aktywności. Wysokie zróżnicowanie proteomu przy relatywnie niskiej liczbie genów w ludzkim organizmie, bo jedynie 20 000 jest możliwe poprzez proces alternatywnego splicingu. Proces ten odpowiada za włączanie lub wyłączenie różnych sekwencji RNA w obrębie jednego transkryptu zwanych egzonami alternatywnymi, w konsekwencji prowadząc do produkcji białek posiadających lub pozbawionych tych alternatywnych regionów. Powstające różne izoformy tego samego białka różnią się właściwościami i funkcją.

Jak każdy skomplikowany proces, również alternatywny splicing jest regulowany przez wiele czynników białkowych, które same podlegają alternatywnemu splicingowi. Jednym z takich czynników jest rodzina białek z ang. Muscleblind-like (MBNL), które są w centrum naszej uwagi. Rodzina białek MBNL jest reprezentowana przez trzy paralogi (MBNL1, MBNL2, MBNL3), które regulują zmianę alternatywnego splicingu z płodowego na formę dorosłą, a w konsekwencji na produkcję dorosłych izoform białek. *MBNL1*, którego nasze badania dotyczą, ulega ekspresji przede wszystkim w mięśniach szkieletowych i sercu. Funkcjonalny niedobór MBNL ma poważne skutki dla rozwoju organizmu, powodując powrót do płodowego wzoru alternatywnego splicingu oraz izoform białkowych. Ma to miejsce w relatywnie częstej nerwowo-mięśniowej chorobie genetycznej - dystrofii miotonicznej (*dystrophia myotonica*, DM).

Izoformy *MBNL1* są kodowane przez kilka alternatywnych egzonów, które posiadają istotne informacje takie jak komórkowa lokalizacja MBNL1, zdolność do tworzenia dimerów, aktywność splicingowa oraz stabilność MBNL1 w komórce. Do tej pory, mechanizm splicingu egzonów alternatywnych w transkrypcie *MBNL1* pozostaje niejasny, pomimo iż białko to ma wpływ na setki transkryptów zaangażowanych głównie w rozwój mięśni szkieletowych, ich regenerację oraz funkcjonowanie mózgu. Jak pokazują nasze i innych rezultaty, MBNL1 stanowi czynnik splicingowy dla własnych egzonów alternatywnych ale wiedza na temat innych czynników zaangażowanych w ten proces jest bardzo ograniczona. W związku z tym, w planowanych badaniach, pragnę poznać mechanizm alternatywnego splicingu alternatywnych egzonów *MBNL1* poprzez identyfikację innych czynników splicingowych które kontrolują ten proces, a także elementów cis, z którymi oddziałują. Biorąc pod uwagę obniżoną funkcjonalnie pulę białek MBNL w DM, podejmę badania w kierunku zwiększenia stabilnej oraz o zwiększonej splicingowej aktywności izoformy MBNL1 w komórkach poprzez modulację splicingiem alternatywnych egzonów *MBNL1*.

Spodziewam się, że nowe odkrycia przyczynią się do naszego głębszego zrozumienia mechanizmów regulujących czynniki splicingowe oraz proces alternatywnego splicingu. Oprócz korzyści naukowych, otrzymane rezultaty dostarczą nowych perspektyw do obszaru potencjalnych strategii terapeutycznych w DM.