

**Tytuł projektu:** Mechanizm molekularny łączący mutacje polimerazy III RNA z rozwojem leukodystrofii typu HLD

Informacja genetyczna przechowywana jest w postaci DNA, które ulega ekspresji poprzez stworzenie funkcjonalnej kopii DNA – RNA. Złożone kompleksy białkowe, polimerazy RNA, dokonują ekspresji genów. Część cząsteczek RNA koduje białka i ulega translacji (produkcji białek), jednak takie RNA stanowią tylko 2% ludzkiego genomu, który zawiera znacznie więcej genów niekodujących. Najliczniejsze z niekodujących RNA to rybosomalne RNA (rRNA) i transportowe RNA (tRNA), które są elementami maszynerii produkującej białka. Komórka nie może funkcjonować bez tak fundamentalnych mechanizmów, jak polimerazy RNA czy maszyneria translacyjna, ale drobne defekty są tolerowane powodując różne choroby.

Badania prowadzone w tym projekcie skupiają się na mutacjach w polimerazie III RNA (Pol III), która produkuje tRNA. Mutacje w Pol III są przyczyną rzadkich chorób dziedzicznych zwanych leukodystrofią typu HLD (dalej po prostu HLD), która charakteryzuje się zmniejszonym poziomem mieliny. HLD to schorzenie genetyczne, które dotyczy układu nerwowego i cechuje się zmianami w istocie białek w ośrodkowym układzie nerwowym, która zawiera komórki nerwowe (neurony) pokryte tłuszczową (lipidową) substancją tzw. mieliną. Mielina otacza włókna komórek nerwowych stanowiąc izolację elektryczną. Sygnał elektryczny przeskakuje pomiędzy przewężeniami w otoczce mielinowej, co znacznie zwiększa prędkości jego przewodzenia wzdłuż włókien nerwowych.

Celem tego projektu jest odpowiedź na pytanie, w jaki sposób mutacje Pol III prowadzą do pojawienia się HLD. Naszym celem jest identyfikacja głównych szlaków komórkowych, które są zmienione przez mutacje w Pol III. Aby tego dokonać, zamierzamy wprowadzić mutacje powodujące HLD do linii komórkowej i zbadać zmiany w produkcji RNA i białek, które mogą prowadzić do rozwoju choroby. Wykorzystamy podejście interdyscyplinarne, w którym wygenerujemy pewną ilość danych biologicznych za pomocą metod wysokoprzepustowego sekwencjonowania po czym przeprowadzimy wiele analiz wykorzystując metody „data science”.

Nasze wyniki przybliżą nas do poznania mechanizmów molekularnych łączących mutacje Pol III z HLD. Wskazemy geny niekodujące i kodujące białka, które są rozregulowane w komórkach posiadających mutacje. Mając wspomniane wyniki, chcielibyśmy w przyszłości kontynuować nasze badania używając organoidów naśladujących budowę ludzkiego mógu, które pozwalają badać proces mielinacji w laboratorium.