

STRESZCZENIE POPULARNO-NAUKOWE PROJEKTU

Rzęski ruchome to wypustki cytoplazmatyczne, występujące na powierzchni komórek nabłonkowych (nawet 300 na jednej komórce), zdolne do wykonywania ruchu. Są obecne w różnych tkankach i odgrywają kluczową rolę w wielu procesach, takich jak oczyszczanie śluzowo-rzęskowe w nabłonku dróg oddechowych, transport komórki jajowej w jajowodach, ruchliwość plemników, przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego w komorach mózgu, czy ustalanie symetrii narządów podczas rozwoju zarodkowego.

Prawidłowe funkcjonowanie rzęsek jest bardzo istotne dla organizmu, a zaburzenia ruchu rzęsek lub brak ruchu prowadzą do choroby genetycznej zwanej pierwotną dyskinezą rzęsek (ang. primary ciliary dyskinesia, PCD). Objawy PCD często zaczynają się wkrótce po urodzeniu i obejmują nawracające infekcje dróg oddechowych, które prowadzą do upośledzenia funkcji płuc, aż to transplantacji płuc włącznie. Dotychczas nie znaleziono leku, który mógłby leczyć PCD, a celem terapii jest głównie poprawa oczyszczania dróg oddechowych ze śluzu i wczesne leczenie zakażeń układu oddechowego. Osoba chora może być również bezpłodna, bądź mieć obniżoną płodność z powodu braku ruchu plemników, czy niewłaściwego transportu komórki jajowej w jajowodzie. Rzadszym, niezwykle ciekawym objawem choroby, jest zmienione położenie narządów we wnętrzu organizmu lub nawet całkowite odwrócenie trzewi (*situs inversus*).

Niestety, obraz kliniczny i nasilenie objawów często różnią się w zależności od pacjenta, co utrudnia szybką diagnozę choroby. Wynika to z dużej różnorodności genetycznych przyczyn choroby. Do tej pory znaleziono już około 50 genów, w których mutacje wywołują PCD. Pozwoliło to jednak na wyjaśnienie jedynie ~70% przypadków choroby. Dlatego tak ważne jest, aby nadal rozwijać badania, których celem jest poszukiwanie nowych przyczyn PCD.

Najważniejszym procesem, którego zaburzenie może prowadzić do niewłaściwego ruchu rzęsek jest multiciliogeneza, czyli proces tworzenia (biogenezy) rzęsek ruchomych. Jest to skomplikowany, zależny od wielu białek proces, który nie jest do końca poznany. Wiadomo jednak, że podlega on regulacji nie tylko na poziomie interakcji białek, ale także na poziomie post-transkrypcyjnym, czyli na etapie przed powstaniem białka. Transkrypty białek, biorących udział w procesach zbędnych przy multiciliogenezie mogą być znakowane do degradacji przez specyficzne cząsteczki microRNA (miRNA). Jednocześnie poziom transkryptów białek, które są konieczne do prawidłowej multiciliogenezy, musi wzrosnąć, a więc wyciszeniu mogą ulec miRNA wchodzące z nimi w interakcję.

Od niedawna znana jest rodzina microRNA34/449, której członkowie odgrywają kluczową rolę w procesie multiciliogenezy. Komórki, w których ekspresja tych miRNA została wyciszona, nie są w stanie wyprodukować funkcjonalnych rzęsek. Badania na myszach pokazały, że wyłączenie ekspresji miRNA34/449 prowadzi do zaburzeń układu oddechowego oraz zaburzeń płodności, takich jak w przypadku chorych na PCD. Nasza wiedza na ten temat jest jednak ograniczona, nie wiadomo np. jaka jest dokładna funkcja miRNA z tej rodziny, jakie białka są ich celem oraz w jakiej kolejności się pojawiają w trakcie biogenezy rzęsek. Nie wiadomo także, czy w procesie tworzenia rzęsek nie biorą udziału także inne, nieznanne dotąd rodziny miRNA.

Aby przybliżyć się do głębszego poznania procesu multiciliogenezy chcielibyśmy przeanalizować ekspresję wszystkich miRNA w hodowanych *in vitro* komórkach pochodzących z dróg oddechowych zdrowych osób. Będziemy charakteryzować profile ekspresji miRNA w czasie biogenezy rzęsek poprzez miRNAseq, szukać miRNA, których ekspresja zmienia się podczas multiciliogenezy oraz transkryptów genów rzęskowych, które są ich celem. Zweryfikujemy czy zidentyfikowane miRNA rzeczywiście działają na geny rzęskowe i sprawdzimy jak zmiany poziomu konkretnych miRNA wpływają na proces multiciliogenezy.

Wyniki niniejszego projektu pozwolą na lepszą charakterystykę ekspresji rodziny miR-34/449 a także na identyfikację innych miRNA zaangażowanych w proces multiciliogenezy. Poza poszerzeniem wiedzy na temat regulacji genów w procesie tworzenia rzęsek, zdobyta wiedza może posłużyć jako punkt odniesienia w diagnostyce pacjentów z PCD. W przyszłości może to pozwolić na identyfikację nowych przyczyn choroby u tych pacjentów, u których do tej pory nie odnaleziono mutacji wywołujących chorobę.