

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Barbara Łukomska, Zakład Neurobiologii Naprawczej,
barbara.lukomska@imdik.pan.pl

Telefon kontaktowy: 22 60 86 510

Temat: Analiza ekspresji enzymów dekapujących pod kątem inżynierii genetycznej IVT mRNA wybranych czynników neurotroficznymi w ludzkich mezenchymalnych komórkach macierzystych

Finansowanie projektu: STRATEGMED1/235773/19/NCBR/2016

Mezenchymalne Komórki Macierzyste (MSC) stanowią atrakcyjny typ komórek, który potencjalnie może być wykorzystany w przyszłych badaniach klinicznych w leczeniu wielu chorób, w tym chorób neurodegeneracyjnych. W celu zwiększenia potencjału terapeutycznego natywnych MSC, interesujące jest zastosowanie metod inżynierii genetycznej. Modyfikacje genetyczne MSC z wykorzystaniem mRNA transkrybowanego *in vitro* (IVT) wydają się być interesującą propozycją ze względu na ich potencjalne zastosowanie w aplikacjach klinicznych. W przeciwieństwie do wektorów DNA, IVT mRNA nie integruje się z genomem komórki docelowej gospodarza, więc nie istnieje ryzyko wystąpienia mutacji insercyjnych. Ponadto translacja IVT mRNA jest jedynie przejściowa, co wynika z wewnątrzkomórkowej degradacji mRNA. Jednakże w zależności od zastosowania, tymczasowa produkcja egzogenego białka może być wystarczająca dla uzyskania efektu terapeutycznego. W naszych badaniach podejmujemy starania zmierzające do zmodyfikowania ludzkich MSC uzyskanych ze szpiku kostnego (hBM-MSC) poprzez IVT mRNA, które kodują wybrane czynniki neurotroficzne w celu przekształcenia hBM-MSC w nośniki biologiczne produkujące i wydzielające dane białka w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*.

W celu zagwarantowania skutecznej terapii w oparciu o IVT mRNA ważne jest zdobycie wiedzy na temat procesów degradacji fizjologicznego mRNA w hBM-MSC. W tym celu przeprowadzone zostaną badania nad tzw. enzymami dekapującymi, które w procesie degradacji mRNA usuwają tzw. „czapeczkę” z końca 5' cząsteczki mRNA. Kluczowe będzie ustalenie enzymów dekapujących ekspresowanych w hBM-MSC oraz weryfikacja, które z nich są zaangażowane w degradację endogennych mRNA. Następnie przedmiotem badań będzie ocena, które z ekspresowanych w hBM-MSC biorą udział w szlakach rozkładu egzogennych IVT mRNA. Poznanie powyższych mechanizmów degradacji mRNA oraz IVT mRNA pozwoli na przeprowadzenie dalszych prac zmierzających do uzyskania nowych wariantów chemicznych IVT mRNA odpornych na degradację od końca 5' w hBM-MSC.