

Czasy, w których uważano, że RNA jest tylko prostym nośnikiem informacji genetycznej między DNA a białkiem, już dawno minęły. We wszystkich żywych organizmach i wirusach cząsteczki RNA pełnią niezwykle zróżnicowane funkcje, z których większość zależy, przynajmniej w pewnym stopniu, od trzeciorzędowej struktury i dynamiki RNA. Mutacje w RNA często zaburzają jego drugo- i trzeciorzędową strukturę, co może prowadzić do poważnych chorób człowieka, takich jak nowotwory. Ponadto niedawna pandemia Covid pokazała, że RNA jest istotnym czynnikiem nie tylko pod względem nośnika choroby, ale także jako środek terapeutyczny. Zrozumienie procesów fizjologicznych i patologicznych zależnych od RNA wymaga podstawowej wiedzy na temat właściwości jego drugo- i trzeciorzędowej struktury.

W niniejszym projekcie proponujemy rozbudowaną analizę strukturalną i funkcjonalną znanych i wcześniej niescharakteryzowanych struktur w mRNA p53 mających istotne implikacje dla ludzkiego zdrowia oraz patogenezy chorób.

mRNA p53 koduje supresor nowotworzenia p53, jedno z najważniejszych białek w ludzkich komórkach i obiecujący cel terapeutyczny. p53 działa jako główna bariera przeciwko nowotworzeniu, a jego lokalizacja w samym centrum regulacji homeostazy komórkowej prowadzi do poważnych konsekwencji w przypadku mutacji w genie p53.

Poprzez zastosowanie interdyscyplinarnych metod z zakresu biologii strukturalnej, biochemii i biofizyki kwasów nukleinowych nasz projekt wyjaśni rolę struktury RNA w podstawowych mechanizmach regulujących ekspresję mRNA p53 zarówno w warunkach normalnych, jak i patologicznych. Będzie miał również duży wpływ na wykorzystanie cząsteczki mRNA p53 jako celu terapeutycznego, ponieważ uzyskane dane strukturalne będą stanowić podstawę do wyboru motywów strukturalnych w celu ich eksploracji i testowania potencjalnych podejść terapeutycznych (małe ligandy, antysensowne oligomery RNA itp.). Umożliwi to modulację struktur RNA w celu osiągnięcia pożądaných efektów funkcjonalnych, takich jak hamowanie translacji zmutowanego białka p53 lub stymulacja translacji p53 z allelu typu dzikiego w celu zapobiegania procesowi nowotworzenia lub przerzutom.

Wyniki tego projektu będą również istotne dla niedawnych prób wykorzystania mRNA p53, jako szczepionki przeciwnowotworowej, w celu przywrócenia ekspresji białka p53 typu dzikiego i zwalczania progresji raka. Chociaż szczepionki przeciwnowotworowe oparte na mRNA są obiecującymi terapeutykami, ich szersze zastosowanie jest utrudnione przez kilka wyzwań, a jednym z najważniejszych jest niestabilność mRNA w warunkach komórkowych, która powoduje szybką degradację cząsteczki. Wierzimy, że nasze badania podstawowe mogą być pomocne w opartym na strukturze RNA, racjonalnym projektowaniu następnej generacji kandydatów na szczepionki mRNA, w celu zmaksymalizowania ekspresji białka p53 i zapewnienia odporności mRNA na degradację. Ze względu na szerokie spektrum i częstotliwość występowania nowotworów wywoływanych przez zmutowane białko p53, nasze badania dobrze wpisują się w pilne społeczne potrzeby zdrowotne i przewidujemy, że ich pomyślna realizacja może przyspieszyć postęp w spersonalizowanej terapii nowotworów opartej na cząsteczkach mRNA.