

W CZAPECZCE MRNA NADZIEJA NA SKUTECZNE TERAPIE GENOWE

Terapie genowe, np. chorób nowotworowych, od wielu lat budzą ogromne zainteresowanie naukowców, lekarzy i pacjentów. Dowiedziano już, że zamiast ingerować w same geny, czyli DNA, lepiej jest wpływać na mRNA, będący pośrednikiem między genami a białkami syntetyzowanymi w komórkach. Nad doskonaleniem terapeutycznego mRNA pracuje zespół dr. hab. Jacka Jemielity, prof. UW z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego.

Prace badawcze zespołu finansowane w ramach programu TEAM (konkurs 2/2016) realizowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój dotyczą tzw. kapu, nazywanego też czapeczką, czyli jednego z końców mRNA. Jest to unikalna struktura, odpowiedzialna m.in. za inicjację translacji (czyli biosyntezy białek) oraz ochronę mRNA przed enzymami, a tym samym zapewnienie mu wystarczającej trwałości, tak aby mogło pełnić swoją funkcję w komórkach.

„W naszych badaniach koncentrujemy się na analogach kapu chemicznie syntetyzowanych w laboratorium. Stanowią one cenne narzędzia w badaniach procesów komórkowych związanych z metabolizmem RNA i mogą stanowić podstawę do opracowania nowych terapii przeciwnowotworowych, przeciwwirusowych czy terapii chorób związanych z zanikiem mięśni. Zanim jednak będzie to możliwe, pozostaje kilka problemów do rozwiązania, takich jak: selektywność działania analogów kapu, ich dostarczanie do komórek oraz trwałość. Celem obecnego projektu jest przezwycięzenie tych ograniczeń” – mówi prof. Jacek Jemielity.

Pierwszym obszarem prac badawczych jest selektywność analogów kapu. „Kap ma co najmniej kilku naturalnych partnerów w komórce, z którymi oddziałuje, pośrednicząc w procesach związanych z ekspresją informacji genetycznej. Analogi kapu możemy zaprojektować tak, aby w mniejszym lub większym stopniu uczestniczyły w procesach, w których uczestniczy naturalny kap. Możemy dać im szansę na bycie dobrze rozpoznawanymi w komórce tylko przez jeden rodzaj białka oddziałującego z kapem. Dzięki temu możemy w selektywny sposób wpływać tylko na jeden proces. Jest to cecha niezwykle istotna dla potencjalnych czynników terapeutycznych, bo dzięki temu można zminimalizować skutki uboczne, zwiększając w ten sposób bezpieczeństwo ich stosowania” – tłumaczy prof. Jemielity.

Kolejny problem do rozwiązania to skuteczne dostarczanie zsyntetyzowanych w laboratorium analogów kapu do komórki. Nukleotydy (do których należą analogi kapu), ze względu na obecność ujemnie naładowanych reszt fosforanowych, nie są bowiem zdolne do samodzielnego wnikania do komórek. „Na szczęście w ostatnich latach dokonał się spory postęp na polu dostarczania związków „niedostarczalnych”. Obecnie słabą „dostarczalność” możemy traktować wręcz jako zaletę, bo dzięki niej możemy dostarczać terapeutyki tylko do wybranych komórek lub tkanek. W projekcie zakładamy przetestowanie kilku połączeń analogów kapu z różnymi cząsteczkami kierującymi te terapeutyki do komórek” – mówi naukowiec.

Ostatnią kwestią, która będzie testowana jest trwałość analogów kapu. „W komórce czyha na nukleotydy szereg zagrożeń, w tym enzymy zdolne do ich niszczenia. Istnieją jednak sposoby unikania tych ataków, poprzez wprowadzanie w strukturze nukleotydów odpowiednich modyfikacji. Na tym polu udało się już wiele osiągnąć i tę wiedzę planujemy zastosować w naszym projekcie” – podsumowuje prof. Jacek Jemielity.

Dr hab. Jacek Jemielity, prof. UW jest chemikiem, specjalizuje się w chemii organicznej, bioorganicznej oraz w biochemii. Studia i doktorat ukończył na Wydziale Chemii UW. Następnie pracował w Instytucie Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki UW. Obecnie w Centrum Nowych Technologii UW prowadzi Laboratorium Chemii Bioorganicznej (Jemielity Group). Publikował m.in. w „RNA”, „Gene therapy”, „Molecular cell”, „Angewandte Chemie IE”, „Nucleic Acids Research”, „Chemical Scien” i „Nature Molecular & Structural Biology”.