

Tytuł pracy Doktorskiej - Wpływ mutacji FUS związanych z ALS na aktywność U7 snRNP i ekspresję genów kanonicznych histonów rdzeniowych w komórkach neuronalnych

Stwardnienie zanikowe boczne (ang. ALS, amyotrophic lateral sclerosis) to choroba neurodegeneracyjna, która polega na postępującej utracie górnych i dolnych neuronów ruchowych układu nerwowego. W 90 do 95% przypadków ALS jest klasyfikowany jako sporadyczny ALS (sALS), autosomalna dominująca postać rodzinnego ALS (fALS) stanowi pozostałe 5 do 10% przypadków. Za postać fALS odpowiadają mutacje w różnych genach, między innymi w genie *FUS*. *FUS* jest białkiem jądrowym podlegającym konstytutywnej ekspresji, zaangażowanym w naprawę DNA i regulację transkrypcji, splicing RNA i eksport RNA do cytoplazmy.

Mutacje *FUS* związane z ALS (ALS-*FUS*) występują głównie w zachowawczym regionie końca C białka i prowadzą do nieprawidłowej lokalizacji białka i tworzenia cytoplazmatycznych agregatów. Wcześniej wykazaliśmy, że białko *FUS* oddziałuje z cząstką U7 snRNP i bierze udział w regulacji transkrypcji i wydajności dojrzewaniu końca 3' genów histonów zależnych od replikacji (RDH, ang. replication dependant histones).

Bazując na dostępnych danych i naszych wcześniejszych obserwacjach, za cel pracy doktorskiej obrałem analizę wpływu mutacji ALS-*FUS* na aktywność U7 snRNP oraz efektywność transkrypcji i dojrzewanie pre-mRNA kanonicznych histonów rdzeniowych, jako mechanizmu molekularnego leżącego u podstaw ALS. Wyniki, jakie uzyskałem na modelu komórkowym i pierwotnych neuronów szczurzych wskazują, że mutacje ALS-*FUS* prowadzą do błędnej lokalizacji w agregatach cytoplazmatycznych wraz z białkiem *FUS* również cząstki U7 snRNP. Ta cytoplazmatyczna sekwestracja ALS-*FUS* wraz z U7 snRNP ma następnie znaczący wpływ na aktywność transkrypcyjną i nieprawidłowe dojrzewanie końca 3' pre-mRNA RDH. W proliferujących komórkach neuroblastomy transfekowanych mutantami ALS-*FUS* zaobserwowałem zahamowanie transkrypcji genów RDH i upośledzenie dojrzewania końca 3' ich pre-mRNA. Jednocześnie, w terminalnie zróżnicowanych komórkach nie zaobserwowałem zaburzenia dojrzewania końca 3' pre-mRNA, ale znaczne obniżenie poziomu transkryptów z uwagi na zahamowaną transkrypcję.

Uzyskane wyniki wskazują, że cząstka U7 snRNP jest jedną z cząstek snRNP, na których aktywność wpływają mutacje ALS-*FUS*, w efekcie prowadząc do szeregu zaburzeń, od nieefektywnego splicingu po zaburzoną obróbkę transkryptów RDH. Niewątpliwie, istnieje jeszcze więcej parametrów, które nie zostały wciąż zbadane. Niemniej, podsumowując dostępne dane, zwiększenie uszkodzeń DNA i zakłócone dojrzewanie pre-mRNA genów RDH spowodowane mutacjami ALS-*FUS* może prowadzić do niestabilności genomu i może być mechanizmem molekularnym leżącym u podstaw ALS.