

Mgr inż. Anna Graczyk

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi

Tytuł pracy: *Strukturalne RNA skoniugowane z nanocząstkami złota jako narzędzie do regulacji ekspresji genów*

Streszczenie pracy doktorskiej w języku polskim

W dobie pandemii COVID-19, gdy szczepionki mRNA stają się nową normą, rola badań RNA wydaje się być nieoceniona. Od czasu odkrycia istnienia kwasów nukleinowych w latach 60-tych XIX wieku, a później ich rozdziału na DNA i RNA, nasze pojmowanie świata RNA nieustająco dojrzewa. Kwas rybonukleinowy (RNA) jest szczególnie interesujący, ze względu na jego naturalną zdolność do tworzenia struktur wyższego rzędu, a co za tym idzie, ma wiele funkcji znacznie wykraczających poza rolę matrycy w biosyntezie białek. Przestrzenna budowa i mnogość motywów strukturalnych występujących w RNA leżą u podstaw rozwoju architektoniki RNA, która pozwala na projektowanie i tworzenie nowych nanostruktur RNA w oparciu o naturalnie występujące motywy. Wraz z rozwojem tej dziedziny naukowcy nauczyli się odtwarzać i kontrolować naturalne procesy z udziałem RNA. Otworzyło to drzwi dla nowych zastosowań RNA, np. w terapii, obrazowaniu, diagnostyce czy tworzeniu sensorów, czyli tak zwanej nanotechnologii RNA. Wraz z rozwojem diagnostyki medycznej, kolejne choroby okazały się mieć podłoże genetyczne wynikające z mutacji zaburzających funkcjonowanie białek. Takie mutacje prowadzą między innymi do powstania nowotworów czy choroby Alzheimera, mogącej wynikać np. z aglomeracji źle sfałdowanych białek. Regulacja ekspresji genów za pomocą interferencji RNA (RNAi) jest więc obiecującym sposobem leczenia takich przypadłości. Wykorzystanie racjonalnie projektowanych nanostruktur RNA i ich pochodnych otwiera wiele możliwości dla terapii celowanych.

Celem badań opisanych w niniejszej rozprawie było opracowanie koniugatu strukturalnego RNA (tectoRNA) i sferycznej nanocząstki złota (AuNP). Takie połączenie dwóch nanotechnologii, ma potencjał, aby stworzyć uniwersalną platformę dostarczania elementów regulatorowych do komórek. Nanotechnologia kwasów nukleinowych była tematem badań naukowych od czasu, gdy po raz pierwszy opisano racjonalne projektowanie struktur DNA. Jednakże zastosowanie struktur RNA jest szczególnie

fascynujące przez wzgląd na jego strukturę przestrzenną i rolę w regulacji ekspresji genów za pomocą RNAi. Drugą nanotechnologią wykorzystaną w projekcie jest nanotechnologia metali szlachetnych, w tym przypadku złota. Nanocząstki złota cechują się szczególnymi właściwościami optycznymi, co znalazło zastosowanie w technikach obrazowania, oraz niską cytotoksycznością, co sprawia, że są one doskonałym narzędziem terapeutycznym. Analogiczne podejście do proponowanego w tej pracy zastosowano, aby otrzymać sferyczne kwasy nukleinowe, gdzie nanocząstkę złota skoniugowano z regulatorowymi siRNA. Tutaj zaś przedstawiona jest nowa generacja sferycznych kwasów nukleinowych, zbudowanych na podstawie koniugatu AuNP i trimeru RNA wyposażonego w różne sekwencje regulatorowe oraz linker tiolowy umożliwiający koniugację. Wykorzystanie tectoRNA w układzie sferycznym daje możliwość zwiększenia lokalnego stężenia sekwencji regulatorowych, wprowadzenia proporcjonalnych ilości różnych elementów regulatorowych i w rezultacie poprawy efektywności układu. Proponowany system ma więc szansę, aby stworzyć układ dostarczania elementów regulatorowych, który ma potencjał terapeutyczny, gdzie koniugat RNA-AuNP pozwala dostarczyć szereg elementów regulatorowych do komórek.