

Neuronalne komórki macierzyste są komórkami, które z jednej strony posiadają zdolność samoodnawiania się zaś z drugiej dają początek neuronom i komórkom glijowym w układzie nerwowym. Dlatego też prawidłowy rozwój układu nerwowego jest ściśle powiązany z właściwą proliferacją, migracją i różnicowaniem tych komórek. Proliferacja skutkuje zwiększeniem liczby tych komórek, natomiast migracja pozwala na ich prawidłowe umiejscowienie. W końcu różnicowanie odpowiada za wytworzenie komórek budujących układ nerwowy we właściwej proporcji. Tym samym, proliferacja, migracja i różnicowanie scala poszczególne komórki układu nerwowego w ściśle określoną sieć w celu umożliwienia im odpowiednich interakcji niezbędnych do właściwego rozwoju mózgu. Badania ostatnich lat jasno wskazują, iż nieprawidłowości w funkcjonowaniu neuralnych komórek macierzystych mogą prowadzić do powstania zmian patologicznych w centralnym układzie nerwowym, w tym łagodnych guzów mózgu. Zmiany takie obserwuje się na przykład w stwardnieniu guzowatym. Jest to wielonarządowa, dziedziczna choroba objawiająca się we wczesnym etapie życia napadami padaczkowymi, upośledzeniem umysłowym i zachowaniami ze spektrum autyzmu, a za przyczynę części zmian neurologicznych uważa się zaburzenia struktury mózgu spowodowane przez guzy zwane hamartomami. Genetyczne podłoże stwardnienia guzowatego jest dobrze poznane i obejmuje mutacje w genach *TSC1* i *TSC2*, kodujących białka współtworzące kompleks TSC1-TSC2. Brak aktywności tego kompleksu z kolei prowadzi do nadaktywności ścieżki sygnałowej mTOR, regulującej m.in. wzrost i proliferację komórek. Badania funkcjonalne z wykorzystaniem mysich modeli stwardnienia guzowatego istotnie wykazały, iż brak aktywności TSC1-TSC2 prowadzi do zaburzeń w proliferacji, migracji i różnicowaniu neuralnych komórek macierzystych, skutkujących zaburzeniami struktury mózgu typowymi dla pacjentów. Co ważne zastosowanie inhibitorów mTOR przeciwdziałało powstawaniu części tych zmian.

Zarówno w proces migracji jak i proliferacji zaangażowane są liczne białka, z których część znajduje się na powierzchni komórek. Dzięki nim, komórki komunikują się między sobą oraz odbierają sygnały ze swojego otoczenia, co pozwala na ich prawidłowe funkcjonowanie. Regulacja obecności białek na powierzchni komórki jest zjawiskiem dynamicznym regulowanym m.in. proces endocytozy, który umożliwia im wejście do wnętrza komórki.

Wyniki wcześniejszych badań prowadzonych w naszej pracowni wykazały, iż kinaza mTOR pozytywnie reguluje jeden z rodzajów endocytozy. Nie wiadomo jednak jak ten proces jest regulowany w komórkach neuralnych o obniżonej aktywności TSC1-TSC2. Nasze dane wstępne wskazują, iż w komórkach nieneuronalnych pochodzących od pacjentów ze stwardnieniem guzowatym endocytoza zachodzi bardzo intensywnie. Nie wiadomo jednak czy ta zmiana w jakikolwiek sposób przyczynia się do zmian patologicznych obserwowanych w układzie nerwowym pacjentów. Wyniki moich badań wstępnych wskazują, że lokalizacja wielu białek ważnych dla prawidłowego rozwoju mózgu, biorących udział w migracji i proliferacji, jest zmieniona w ludzkich neuralnych komórkach macierzystych z obniżoną aktywnością TSC1-TSC2. Jednocześnie, komórki te charakteryzują się zaburzoną proliferacją i migracją. *Stąd, nasza hipoteza badawcza, że zmieniona lokalizacja białek ważnych dla migracji i proliferacji, regulowana przez endocytozę, prowadzi do zaburzeń w funkcjonowaniu neuralnych komórek macierzystych, skutkując nieprawidłowym rozwojem mózgu.* **Konsekwentnie, celem tego projektu jest identyfikacja nieprawidłowo internalizowanych białek o istotnym znaczeniu dla zaburzeń proliferacji i migracji ludzkich neuralnych komórek macierzystych z obniżonym poziomem aktywności TSC1-TSC2.** Cel ten planuję osiągnąć poprzez: (i) identyfikację różnic w występowaniu białek powierzchniowych w ludzkich neuralnych komórkach macierzystych z obniżoną aktywnością TSC1-TSC2 oraz wybór białek kandydatów istotnych dla procesów proliferacji i migracji; (ii) analizę endocytozy wybranych białek kandydatów w ludzkich neuralnych komórkach macierzystych z obniżoną aktywnością TSC1-TSC2 oraz (iii) zbadanie efektu korekty poziomu ekspresji wybranych białek kandydatów na migrację i proliferację tych komórek.

Uzyskane rezultaty dostarczą nowej wiedzy na temat lokalizacji powierzchniowej kluczowych białek w ludzkich neuralnych komórkach macierzystych, stanowiących model do badań stwardnienia guzowatego. Ponadto, opis endocytozy w tym modelu komórkowym pomoże w lepszym zrozumieniu molekularnych i komórkowych mechanizmów, prowadzących do zaburzeń w migracji i proliferacji komórek, a w konsekwencji do powstania guzów mózgu. Otrzymane wyniki mogą stanowić podłoże do rozwinięcia innowacyjnych strategii leczenia oraz polepszenia jakości życia pacjentów chorych na stwardnienie guzowate lub inne schorzenia charakteryzujące się zaburzeniami w ścieżce sygnałowej białka mTOR.