

Autyzm oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. **autism spectrum disorders, ASDs**) stanowią zróżnicowaną grupę schorzeń wynikających z nieprawidłowego rozwoju mózgu, których typowymi objawami są zaburzenia komunikacji (werbalnej i niewerbalnej) i interakcji społecznych, oraz powtarzające się, stereotypowe zachowania i zawężone zainteresowania. Schorzenie to należy do synaptopatii, tj. zaburzeń będących wynikiem dysfunkcji synaps. Istotną rolę w regulacji struktury i funkcji synaps, a przede wszystkim w procesach plastyczności synaptycznej pełni sygnalizacja zależna od pobudzenia receptorów nukleozydowych i nukleotydydowych. Przekąźnictwo to, poprzez powiązanie z metabolizmem energetycznym komórki, integruje i spaja całość procesów fizjologicznych w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. Badania ostatnich lat prowadzone na mysich modelach autyzmu wykazały protekcyjne znaczenie nieselektywnego inhibitora receptorów nukleotydydowych (suraminy), jednak molekularne mechanizmy sygnalizacji nukleotydydowej w autyzmie pozostają nie wyjaśnione. Pobudzenie swoistych receptorów przez zewnątrzkomórkowe nukleotydy lub adenozyne może aktywować kinazę białkową zależną od AMP (AMPK), która jest głównym czujnikiem stanu metabolicznego komórki. Aktywna AMPK może wpływać na szlak kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin), enzymu regulującego procesy translacji i autofagii białek. Przypuszcza się, że kinaza mTOR może stanowić centralny element wielu chorób ze spektrum autyzmu pośredniczący w przekazywaniu sygnału od receptorów nukleotydydowych do strukturalnych i funkcjonalnych białek synaptycznych. Sugeruje się też, że szlak przekąźnictwa mTOR może być kluczowym czynnikiem wiążącym zaburzenia biochemiczne mózgu (zmiany w przekąźnictwie wewnątrzkomórkowym i pomiędzy neuronami) ze strukturalnymi (nieprawidłowa budowa i liczba synaps), jednak niejasny jest mechanizm tej współzależności. Badania własne prowadzone na szczurzym modelu autyzmu otrzymanym przez podanie ciężarnym samicom kwasu walproinowego (VPA) wykazały u potomstwa zaburzenia zachowania typowe dla autyzmu, spadek liczby wokalizacji, zwiększony poziom lęku oraz zaburzenia socjalne. Ponadto wykazano zmiany w ultrastrukturze synaps. W korze mózgu i w hipokampie u potomstwa zwierząt traktowanych VPA wykazano obniżenie ekspresji jonotropowych receptorów nukleotydydowych (P2X5 i P2X7) oraz modulację receptorów metabotropowych P2Y2 i P2Y1. W badanym modelu autyzmu wykazano istotne zmiany w aktywności i ekspresji białek należących do ścieżki sygnalizacyjnej mTOR. Zaburzeniom sygnalizacji zależnej od mTOR towarzyszyły zmiany w poziomie białek synaptycznych. Sugeruje się, że deregulacja sygnalizacji nukleotydydowej i zależne od tego przekąźnictwa zaburzenia szlaku AMPK/mTOR mogą wpływać na syntezę/degradację białek synaptycznych. Nasza **hipoteza** zakłada, że dysfunkcja synaps i nieprawidłowości strukturalne obserwowane w autyzmie wynikają z zaburzenia sygnalizacji nukleotydydowej oraz procesów zależnych od mTOR: autofagii i/lub translacji białek. **Celem projektu** jest zbadanie: **i)** czy zaburzenia sygnalizacji nukleotydydowej prowadzą do deregulacji szlaku AMPK/mTOR, **ii)** czy zmiany poziomu białek synaptycznych są wynikiem zaburzenia zależnej od mTOR translacji, czy też wynikają z uszkodzenia regulowanej przez mTOR autofagii. Wykorzystując dwa zwierzęce modele autyzmu odzwierciedlające środowiskowe i genetyczne uwarunkowania choroby, oraz metody biologii molekularnej, biochemiczne, mikroskopię konfokalną i elektronową zbadamy czy: **1)** zaburzenia sygnalizacji nukleotydydowej wpływają na deregulację szlaku AMPK/mTOR, **2)** zmiany poziomu białek synaptycznych są wynikiem deregulacji zależnej od mTOR translacji, czy też wynikają z zaburzeń regulowanej przez mTOR autofagii, **3)** modulacja receptorów dla nukleozydów i nukleotydydów oraz zależnych od mTOR procesów translacji i autofagii wpływa na zmiany behawioralne typowe dla autyzmu. Badania dotyczące udziału szlaku AMPK/mTOR w przekąźnictwie od receptorów nukleotydydowych do procesów synaptycznych w autyzmie są innowacyjne i nie były wcześniej wykonywane. Badania te umożliwią zidentyfikowanie receptorów zaangażowanych w patomechanizm autyzmu oraz pozwolą na wyznaczenie celów terapeutycznych (receptory purynergiczne lub adenozynowe, autofagia lub translacja białek zależna od mTOR) dla poszukiwania skutecznych związków farmakologicznych w leczeniu autyzmu i zaburzeń ze spektrum autyzmu. Może to przynieść wymierną korzyść dla poprawy komfortu życia chorych i ich rodzin, ma też istotny wymiar ekonomiczny.