

Właściwe funkcjonowanie mózgu ma podstawowe znaczenie dla naszego zdrowia i życia. Podczas chorób mózgu, organizm stara się zwalczyć ich przyczynę i doprowadzić do wyzdrowienia. Kluczową rolę w reakcji na wszelkie choroby czy uszkodzenia mózgu mają komórki glejowe, a w szczególności astrocyty i mikroglej. Komórki te w reakcji na patologiczne zmiany w mózgu ulegają aktywacji prowadzącej do wydzielania przez nie aktywnych biologicznie białek, które m.in. sterują odpowiedzią odpornościową, pobudzają wytwarzanie nowych naczyń krwionośnych czy przebudowują macierz zewnątrzkomórkową, czyli substancję otaczającą komórki mózgu. Co ciekawe, **komórki glejowe mogą zachowywać się odmiennie w przebiegu różnych chorób**, co wiąże się z wydzielaniem przez nie rozmaitych białek, a więc w rezultacie prowadzi do zróżnicowanych skutków, takich jak naprawa uszkodzeń albo przeciwnie, pobudzenie stanu zapalnego i niszczenie komórek nerwowych. Nabywanie przez komórki glejowe odmiennych właściwości w zależności od rodzaju działającego bodźca nazywamy **polaryzacją fenotypu** (ang. *phenotypic polarization*). Proces ten, prowadzący do różnych stanów aktywacji mikrogleju i astrocytów, jest niezmiernie istotny w przebiegu chorób mózgu, ale wciąż nie są do końca poznane mechanizmy nim kierujące.

Wyniki naszych badań wskazują, że do odmiennych funkcji komórek glejowych w przebiegu polaryzacji fenotypu może przyczyniać się aktywność tak zwanych **receptorów sortujących VPS10P-D** (ang. *VPS10P domain receptors*). Receptory VPS10P-D, do których należą SorLA, sortilin, SorCS1, SorCS2 i SorCS3, występują w mózgu i są znane głównie ze swoich funkcji w neuronach. Przyczyniają się one do prawidłowego sortowania białek wewnątrz neuronów, to znaczy kierują inne białka będące ich ligandami do odpowiednich przedziałów komórkowych. Dzięki temu białka produkowane przez komórkę nerwową trafiają do odpowiedniej lokalizacji w komórce lub ulegają wydzieleniu na zewnątrz. Sądzymy, że receptory VPS10P-D mogą pełnić podobne funkcje także w komórkach astrocytów i mikrogleju, przyczyniając się tym samym do wydzielania przez te komórki białek kluczowych dla przebiegu chorób mózgu.

Celem projektu jest więc określenie **znaczenia receptorów VPS10P-D dla funkcji gleju w różnych stanach aktywacji** oraz w efekcie dla przebiegu chorób mózgu. Planujemy zbadanie mechanizmów kontrolujących poziom receptorów VPS10P-D w astrocytach i mikrogleju oraz odkrycie nowych białek sortowanych przez te receptory i wydzielanych przez aktywowane komórki glejowe. Ostatecznie zbadamy także **znaczenie tych procesów dla przebiegu chorób mózgu**, takich jak glejaki, choroba Alzheimera czy niedokrwienny udar mózgu.

W szczególności, najpierw określimy mechanizmy kontrolujące transkrypcję genów kodujących receptory VPS10P-D w przebiegu polaryzacji fenotypu mikrogleju i astrocytów. W tym celu zastosujemy trzy komplementarne podejścia: (1) **bioinformatyczną analizę** publicznie dostępnych baz danych pochodzących z badań z zastosowaniem sekwencjonowania RNA na poziomie pojedynczej komórki (ang. *single-cell RNA-seq*); (2) **analizę *in silico*** potencjalnych elementów regulatorowych ważnych dla ekspresji genów kodujących receptory VPS10P-D oraz (3) doświadczenia z wykorzystaniem **hodowli komórkowych *in vitro***. Następnie, zastosujemy wysokoprzepustową metodę opartą na **spektrometrii mas**, aby zidentyfikować nowe ligandy dla receptorów VPS10P-D w komórkach astrocytów i mikrogleju. W dalszej kolejności zbadamy mechanizmy molekularne sortowania tych nowych ligandów przez receptory VPS10P-D. Ostatecznie zweryfikujemy znaczenie tych nowoodkrytych mechanizmów dla przebiegu chorób mózgu w **modelach *in vivo***. W zależności od wyników poprzednich etapów badań, zastosujemy w tym celu mysie modele wybranych chorób mózgu, takich jak np. glejak, niedokrwienny udar mózgu, czy choroba Alzheimera, w połączeniu z mysimi liniami pozbawionymi ekspresji wybranych receptorów VPS10P-D specyficznie w komórkach astrocytów lub mikrogleju. Dodatkowo, sprawdzimy czy kluczowe wyniki naszych badań znajdują odzwierciedlenie w **próbkach tkanek pochodzących od pacjentów** cierpiących na wybrane schorzenia mózgu.

Podsumowując, dzięki zastosowaniu kombinacji metod *in silico*, *in vitro* i *in vivo* zbudujemy **całościowy model opisujący regulację i funkcję receptorów VPS10P-D w komórkach glejowych podczas procesu polaryzacji fenotypu** w przebiegu schorzeń mózgu. Ta nowa wiedza przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmów, dzięki którym mózg jest chroniony przed chorobami, lub też przyczyniających się do rozwoju tych schorzeń. Ponadto, realizacja projektu doprowadzi do wytworzenia nowych modeli komórkowych i zwierzęcych mających zastosowanie w badaniach receptorów VPS10P-D prowadzonych przez nas oraz przez inne grupy badawcze na całym świecie.