

Stwardnienie guzowate jest chorobą genetyczną i manifestuje się guzami, padaczką oraz objawami neuropsychiatrycznymi, takimi jak zaburzenia ze spektrum autyzmu, stany lękowe, czy niepełnosprawność intelektualna. Objawy neuropsychiatryczne powstają w wyniku problemów z rozwojem połączeń nerwowych w mózgu. Komórki nerwowe podczas rozwoju integrują sygnały zewnątrzkomórkowe i wewnątrzkomórkowe, by wydłużyć wypustki, zwane aksonami i dendrytami, i uformować funkcjonalną sieć połączeń. Białka integrujące te sygnały to między innymi Rac1 i mTOR. W stwardnieniu guzowatym dochodzi do hiperaktywacji białka mTOR, co odpowiada za powstawanie guzów i padaczkę u pacjentów, natomiast nie tłumaczy objawów neuropsychiatrycznych. W związku z tym inne szlaki sygnałowe muszą wchodzić w interakcję ze szlakiem białka mTOR, by wywołać te zaburzenia. Nasze dotychczasowe badania oraz wyniki wstępne sugerują, że jednym z tych szlaków może być ścieżka sygnałowa białka Rac1 i jego różne aktywatory. **Celem projektu jest więc zbadanie udziału białka Rac1 i jego różnych aktywatorów w rozwoju aksonów w mózgu i w powstawaniu objawów neuropsychiatrycznych w stwardnieniu guzowatym.** Badania prowadzone będą z udziałem organizmu modelowego Danio pręgowany, który jest małą rybką o rozwoju zewnętrznym i przezroczystym ciele. Danio pręgowany jest coraz szerzej używany jako organizm modelowy do badań zaburzeń neurologicznych i neuropsychiatrycznych. Głównym tego powodem jest to, że większość tych zaburzeń powstaje podczas bardzo wczesnego rozwoju mózgu, co jest trudne do zbadania u łóżyskowców. U Danio możliwe jest obrazowanie przyżyciowe rozwoju mózgu na bardzo wczesnym etapie i w dużej rozdzielczości. Danio pręgowany jest kręgowcem, a więc jest blisko spokrewniony z człowiekiem i duża część mechanizmów rozwoju połączeń w mózgu może być taka sama. Inne zalety Danio pręgowanego to mały rozmiar i duża liczba jaj. Korzystna jest również dostępność najnowocześniejszych narzędzi do manipulacji genetycznych i dobrze scharakteryzowanych zachowań, a także zaawansowanych testów uczenia się i pamięci. Także, Danio pręgowany tworzy ławice, czyli objawia funkcje społeczne, które można badać behawioralnie w kontekście zaburzeń ze spektrum autyzmu. Biorąc pod uwagę możliwość integracji badań na wielu poziomach, Danio pręgowany wydaje się dogodnym modelem do badania chorób mózgu.

Zaburzenia neuropsychiatryczne dotyczą coraz więcej ludzi na całym świecie i nadal są nieuleczalne, podobnie jak stwardnienie guzowate. Odkrywanie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozwoju połączeń nerwowych w mózgu prowadzących do zaburzeń ze spektrum autyzmu lub niepełnosprawności intelektualnej jest więc szczególnie ważne ze względu na pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, a także innych pacjentów cierpiących na choroby neuropsychiatryczne, ponieważ prawdopodobnie nakładają się na siebie wspólne mechanizmy leżące u ich podstawy. Wyjaśnienie skomplikowanej interakcji ścieżek sygnałowych podczas rozwoju mózgu w stwardnieniu guzowatym daje możliwość znalezienia terapii lub poprawy jakości życia pacjentów. Projekt dostarczy nowych informacji na temat ścieżek sygnałowych, które koordynują rozwój połączeń mózgowych w stwardnieniu guzowatym i może przynieść nowe strategie terapeutyczne dla objawów neuropsychiatrycznych. Co więcej, Danio pręgowany zostanie zweryfikowany jako organizm modelowy w odniesieniu do niektórych aspektów patologii człowieka, takich jak zaburzenia ze spektrum autyzmu lub niepełnosprawność intelektualna, co może pozwolić na przyszłe badania przesiewowe leków.