

Podczas rozwoju układu nerwowego komórki macierzyste muszą przejść przez szereg zmian metabolicznych, aby stać się wyspecjalizowanymi komórkami organizmu. Wykazano, że gen *PPARGC1A*, kodujący białko PGC-1 α , będący pozytywnym regulatorem biogenezy mitochondriów, jest niezbędny do prawidłowego rozwoju różnych typów komórek w mózgu, ale dokładny mechanizm molekularny jego wpływu na różnicowanie neuralne wymaga wyjaśnienia. Wyniki naszej grupy wykazały, że *PPARGC1A* może być zaangażowany w przejście od neurogenezy do gliogenezy, które występuje podczas naturalnego rozwoju kory mózgu, kiedy neuralne komórki macierzyste po etapie neurogenezy (różnicowania w neurony) zaczynają różnicować się w komórki glikowe: najpierw astrocyty, a następnie w oligodendrocyty.

Ten projekt ma na celu odkrycie, w jaki sposób *PPARGC1A* wpływa na specyfikację komórek macierzystych podczas rozwoju neuralnego mózgu człowieka. Aby znaleźć odpowiedź na to pytanie, zostanie wykorzystany model organoidów kory mózgu, otrzymywany z ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC). Technologia wyprowadzania iPSC i otrzymywania organoidów mózgowych to rewolucyjne osiągnięcia, umożliwiające badanie rozwoju ludzkiego mózgu w hodowli *in vitro* - na szalce, bez problemów etycznych. Przewagą modelu organoidów mózgu nad hodowlą komórek w 2D jest odzwierciedlenie niektórych funkcji mózgu i jego architektury 3D, wraz z zawartością i funkcjonalnymi połączeniami komórek różnego typu. Wykorzystując metody inżynierii genetycznej, ekspresja *PPARGC1A* zostanie zmodyfikowana w iPSC, a efekt będzie badany podczas rozwoju organoidów kory mózgu. Odzwierciedlenie tych zmian zostanie zbadane poprzez analizę ekspresji genów zaangażowanych w proces przejścia od neurogenezy do gliogenezy. Mechanizm molekularny szlaku *PPARGC1A* zostanie zbadany za pomocą pełnej analizy transkryptomicznej i identyfikacji białek bezpośrednio oddziałujących z PGC-1 α . To podejście pozwoli ocenić rolę *PPARGC1A* w podejmowaniu decyzji o losie neuralnych komórek macierzystych i odkryć dokładny mechanizm molekularny.

Przewiduje się, że zmiany poziomu ekspresji PGC-1 α wpłyną na wystąpienie przejścia od neurogenezy do gliogenezy, co będzie skutkowało różnicami w proporcjach populacji komórek występujących w organoidach kory mózgu. Wyjaśnienie mechanizmu szlaku *PPARGC1A*, który wpływa na decyzję o losie neuralnych komórek macierzystych, może prowadzić do określenia miejsca (celu) działania określonych substancji farmakologicznych w celu modyfikacji procesu rozwoju neuralnego. Określenie takiego „celu molekularnego” w przyszłości może doprowadzić do opracowania nowych strategii terapeutycznych. Projekt ten ma duże znaczenie społeczne przyczyniając się do rozwoju podstawowej wiedzy, która może doprowadzić do zastosowania w praktyce klinicznej.