

Różnicowanie neuronalnych komórek progenitorowych (NPC) w neurony jest wysoce zorganizowanym i złożonym procesem. Ostatnie odkrycia wskazują na fundamentalną rolę mitochondriów w regulowaniu rozwoju neuralnego NPC. W celu utrzymania homeostazy mitochondriów i prawidłowego funkcjonowania komórek neuronalnych, nadmiarowe lub wadliwe organelle eliminowane są w procesie zwanym mitofagią. Wykazano, że proces ten jest niezbędny w utrzymaniu zdrowia mitochondriów, ułatwiając w ten sposób prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych. Ostatnie odkrycia wykazały zaangażowanie mitofagii w określeniu typu rozwoju neuralnego.

Szlak sygnałowy INFS (ang. Integrated Nuclear FGFR1 Signaling), kontrolowany przez jądrowy *FGFR1* koordynuje reprogramowanie genomu podczas przejścia z komórek embrionalnych do neuronalnych. Badania genomowe wykazały, że jądrowy *FGFR1* wiąże się z promotorami genów zaangażowanych w pluripotencję, różnicowanie neuronów, kierowanie aksonami, a także z kluczowymi genami zaangażowanymi w biogenezę mitochondriów i mitofagię. Co więcej, ostatnie dane transkryptomyczne autora wykazały, że inhibicja *FGFR1* podwyższyło poziom genów kluczowych dla dynamiki mitochondrialnej i mitofagii (*PPARGCIA*, *FISI*, *OPAI*, *OPTN*, *SQSTM1*, *PHB2*, *HTRA2*), co sugeruje, że *FGFR1* jest bezpośrednio zaangażowany w te procesy.

Celem projektu jest próba określenia wpływu wzajemnego oddziaływania jądrowego *FGFR1* i mitofagii na rozwój neuralny podczas rozwoju kory mózgowej człowieka. Aby odpowiedzieć na to pytanie, zostanie wykorzystany model ludzkich organoidów kory mózgu pochodzących z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC). Pozwolą one do określenia roli mitofagii na wczesny rozwój neuralny bez żadnych dylematów natury etycznej.

W tym projekcie zostanie stworzona stabilna, bicystronowa linia reporterowa iPSC, pozwalająca na śledzenie mitofagii oraz warunkową ekspresję jądrowego *FGFR1* podczas rozwoju organoidów kory mózgu. Aktywność mitofagii będzie modulowana poprzez farmakologiczną inhibicję oraz warunkową nadekspresję jądrowego *FGFR1*, a jej wpływ na rozwój neuralny będzie oceniany na późniejszych etapach rozwoju organoidów kory mózgu. Zmiany zostaną określone poprzez analizę ekspresji genów biorących udział w biogenezie mitochondriów, mitofagii i różnicowaniu neuronów. Analiza transkryptomiczna zostanie wykorzystana do określenia mechanizmów regulacyjnych leżących u podstaw roli INFS w mitofagii podczas wczesnego rozwoju neuralnego.

Takie podejście pozwoli określić wpływ wzajemnego oddziaływania mitofagii oraz INFS na rozwój neuralny w późniejszych stadiach rozwoju organoidów kory mózgu. Spodziewamy się, że jądrowy *FGFR1* wpływa na zahamowanie mitofagii we wczesnych stadiach neurogenezy indukuje proliferację nerwowych komórek macierzystych i ich dalszy rozwój neuralny w modelu ludzkich organoidów korowych. Projekt ten się do poszerzenia podstawowej wiedzy na temat zrozumienia roli mitofagii w rozwoju neuronalnym we wczesnych stadiach rozwoju ludzkiego mózgu. Odkrycie mechanizmów regulacyjnych mitofagii może prowadzić do opracowania nowatorskich terapii chorób neurorozwojowych i neurodegeneracyjnych.