

Wzajemne oddziaływania między komórkami wszystkich żywych stworzeń są złożone. Aby utrzymać normalne funkcjonowanie całego organizmu, miliardy cząsteczek i komórek powinny działać harmonijnie. Jeśli niektóre szlaki molekularne zostaną zaburzone lub nawet nieznacznie zmienione, wpłynie to na wiele innych funkcji organizmu.

Oko jest zaawansowanym narządem zmysłów, który odbiera bodźce świetlne z zewnątrz i przekazuje je do mózgu. Różne gatunki postrzegają różne spektrum światła - niektóre z nich mogą rozróżniać tylko ciemność i światło, niektóre z nich są w stanie zobaczyć nawet światło ultrafioletowe tak jak danio pręgowany (*Danio rerio*). Jest to niewielka ryba, która pierwotnie występowała w rzece Ganges we wschodnich Indiach i obecnie służy jako modelowy organizm wykorzystywany w badaniach naukowych ze względu na stosunkowo wysokie podobieństwo genetyczne do ludzi - ponad 70% i inne cechy w tym przeźroczystość larw. Danio pręgowany jest przydatny w badaniu różnych mechanizmów funkcjonowania oka, ponieważ ma dobrze rozwiniętą strukturę oka od wczesnych stadiów rozwojowych, które są bardzo podobne do tych u ludzi.

W prawidłowe funkcjonowanie oka zaangażowana jest duża liczba typów komórek - od komórek bezpośrednio biorących udział w przekazywaniu informacji, takich jak fotoreceptory, komórki dwubiegunowe, komórki poziome, komórki amakrynowe, komórki zwojowe, po komórki, które pomagają im wykonywać wszystkie niezbędne procesy - komórki Mullera, astroglej, czy mikroglej. Mikroglej to specjalny rodzaj komórek, które działają jako strażnik i w przypadku uszkodzenia sąsiadujących komórek aktywują układ odpornościowy.

Większość funkcji mikrogleju jest regulowana przez zmianę poziomu wapnia w różnych strukturach komórki. W proces ten zaangażowana jest duża liczba białek, wśród nich STIM2. Jest to białko wiążące jony wapnia znajdujące się w retikulum endoplazmatycznym (ER). Gdy poziom Ca^{2+} w ER jest obniżony, STIM2 zmienia swoją konformację i oddziałuje z kanałami wapniowymi w błonie plazmatycznej. Prowadzi to do napływu Ca^{2+} ze środowiska zewnętrznego do cytozolu komórki. Proces ten nazywany jest pojemnościowym napływem jonów wapnia (ang. *Store Operated Calcium Entry*).

W naszym laboratorium wykazano, że gdy inaktywujemy geny *stim2* w danio pręgowanym, osobniki wykazują problemy ze wzrokiem i zmiany w morfologii oczu: warstwy poszczególnych typów komórek w siatkówce są cieńsze, struktura mitochondriów w fotoreceptorach jest zaburzona, a poziom ekspresji wybranych genów jest zmieniony. Wśród nich jest gen *anxa3a*, który ulega zwiększonej ekspresji u osobników z nieaktywnymi genami *stim2*. *Anxa3a* jest uważana za marker aktywowanego mikrogleju. Bazując na danych literaturowych wskazujących, że *stim2* jest ważny dla funkcji mikrogleju oraz własnych wynikach w mutantach, w którym zaburzenie ekspresji *stim2* prowadzi do zmian w strukturze oka, postawiłam hipotezę, że niektóre z nich mogą być wynikiem zmienionej aktywności mikrogleju. Jedną ze zmienionych warstw w mutancie *stim2* jest grupa komórek zwojowych siatkówki (ang. *Retinal Ganglion Cell* – RGC). U tych osobników obserwuje się zmniejszenie tej warstwy, co może wynikać z większej śmiertelności tych komórek. RGC zbierają informacje wzrokowe z innych komórek siatkówki i przekazują je do określonego regionu mózgu za pośrednictwem nerwu wzrokowego. W wyniku wyłączenia genu *stim2* ma miejsce dysregulacja homeostazy wapniowej, w efekcie zbyt wysoka aktywacja mikrogleju, co wpływa na utratę komórek zwojowych siatkówki. W wyniku aktywacji mikrogleju dochodzi do wydzielania przez nie cząsteczek wywołujących stan zapalny, zmian ich morfologii, pochłaniania innych komórek lub wydzielania substancji, które są w stanie wpływać na inne komórki.

Zbadanie możliwych mechanizmów utraty RGC jest ważne, ponieważ zmiany w oczach mutantów *stim2* są podobne do niektórych objawów jaskry. Dlatego może to być nowy model do badania mechanizmów prowadzących do rozwoju tej choroby. Zamierzam poznać procesy, za pomocą których aktywowany mikroglej może wpływać na utratę komórek RGC w wyniku wyłączenia ekspresji genu *stim2*. Mam nadzieję dowiedzieć się, jakie właściwości mikrogleju ulegają zmianie, co w konsekwencji prowadzi do nieprawidłowości występujących u mutantów *stim2* danio pręgowanego. Po drugie, wykorzystując ryby z fluorescencyjnie znakowanymi komórkami mikrogleju i komórkami RGC, mam nadzieję określić prawdopodobne interakcje między tymi dwoma typami komórek w badanych modelu danio.

Nowa wiedza na temat właściwości mikrogleju i jego wpływu na komórki RGC w danio pręgowanym z wyłączoną ekspresją genu *stim2* pozwoli nam lepiej zrozumieć mechanizmy wywołujące problemy związane z funkcjonowaniem oka u danio pręgowanego. Na tej podstawie możemy próbować wyjaśnić niektóre mechanizmy powstawania jaskry u ludzi.